

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. R. Frey)

**Die synthetische Herstellung
der Muskelrelaxantien: Curare, Alloferin,
Flaxedil, Pancuroniumbromid,
Succinylcholin, Imbretil**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät Mainz

vorgelegt von
Michael Brake
aus Osterath/Krefeld
Mainz 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554404_0096

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. R. Frey)

**Die synthetische Herstellung
der Muskelrelaxantien: Curare, Alloferin,
Flaxedil, Pancuroniumbromid,
Succinylcholin, Imbretil**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät Mainz

vorgelegt von
Michael Brake
aus Osterath/Krefeld
Mainz 1972



Dekan : Professor Dr.K.H.Bäßler
Referent : Professor Dr. R. Frey
Korreferent : Prof. Dr. Dr. Scheunemann

Tag der mündlichen Prüfung : 7. 12. 1972

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. Geschichtlicher Überblick

II. Die physiologische Wirkungsweise der Muskelrelaxantien

III. Chemische Herstellung der Muskelrelaxantien

1. Depolarisationsverhindernde Muskelrelaxantien

- A. Curare
- B. Alloferin
- C. Flaxedil
- D. Pancuroniumbromid

2. Depolarisierende Muskelrelaxantien

- A. Succinylcholin
- B. Imbretil

IV. Einige chemische Erklärungen

V. Schlussfolgerungen

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturverzeichnis

VIII. Verzeichnis der Abbildungen

I. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Nach der ersten Weltumseglung, durchgeführt 1519 von Fernao de Magalhaes, berichtet der Italiener Antonio Pigafetta (60), der Magalhaes auf seiner Weltumseglung begleitete, von einer furchtbaren und geheimnisvollen Waffe der Eingeborenen Südamerikas. Einer der im äußersten Süden an Land gegangenen Soldaten starb sehr schnell an einem vergifteten Pfeil. Weitere Berichte über "Urari", wie Curare von den Indianern genannt wird, stammen von Pietro d'Angheria 1519 (4), dem englischen Weltumsegler und Seeräuber Sir Walter Raleigh 1559 (61) und dem Jesuiten d'Acuna 1639 (1). So war es Sir Walter Raleigh schon bekannt, daß eines der wichtigsten Indizien dieses indianischen Pfeilgiftes ein Extrakt aus *Strychnos toxifera* ist (61). Diese Pflanze wuchs, soweit man damals wußte, nur in drei oder vier Gegenden Guyanas und wurde von den Indianern als Uiraery, Urari-ye, Uracs, Urali und Ulari bezeichnet. Uira ist das indianische Wort für Vögel und -eor das für töten (38). D'Acuna, von König Philipp von Spanien zur Erforschung des Curare ins Amazonasgebiet entsendet, sieht, wie die von den Indianern mit Giftpfeilen erlegten Tieropfer verspeist werden, ohne daß die Indianer irgendwelchen Schaden nehmen (1).

Der wohl erste umfassendste Bericht über Curare stammt von Alexander von Humboldt 1800 (39). Er hatte das Glück, in Esmeralda, einem Ort am oberen Orinoco, der Zubereitung des Pfeilgiftes durch einen alten Indianer beizuwohnen. Er erkannte, daß der dunkelgelbe Saft aus Rinde, Wurzeln und Lianen des Bejuco de Mavacure, einer Strychneenart stammt und nur tödlich ist, wenn er "auf das Gefäßsystem wirkt", also oral durchaus genossen werden kann, ja sogar den Indianern "als Mittel gegen gastrische Beschwerden dient".

Allmählich begann man sich für die Wirkungsweise des Curare zu interessieren. So erklärte 1811 Brodie (17) vor der Royal Society of Medicine in London, daß ein von Curare vergiftetes Tier nur durch künstliche Atmung gerettet werden könne. Charles Waterton (74) berichtete 1825 ebenfalls über die gleiche Entdeckung. Erst Claude Bernard gelang es, durch Experimente am Nerv-Muskel-Präparat von Fröschen, als Wirkungsort des Curare die Myo-neurale Verbindungsstelle zu bestimmen. Damit sagte er, ohne sie schon zu finden, die Muskelendplatte voraus (7).

Die erste chemische Untersuchung des Stoffes gelingt Boehm 1897 (12). Er trennte das Rohcurare in mehrere Gruppen auf und erzielte kristallines Curarin. Auf Boehm geht auch die Einteilung in Calebassen-, Tuben- und Topfcurare zurück. Sie bezieht sich nur auf die Verpackungsart des Curare und nicht auf sein Herkunftsgebiet. So wird das Calebassen-Curare von den Eingeborenen in ausgehöhlten Flaschenkürbissen aufbewahrt, das Topf-Curare in ungebrannten Tontöpfen und das Tubo-Curare in Bambusröhren.

1906 benutzte Laewen erstmals in Deutschland dieses von Boehm kristallinisierte Material zur Behandlung von Tetanus (47) und 1911 als Adjuvans zur Narkose (48). Doch wegen der Unreinheit der Droge, den damals noch mangelhaften Kenntnissen der künstlichen Beatmung und weil die Substanz sehr schnell verbraucht worden war, mußte er seine Versuche bald ohne den erhofften Erfolg einstellen.

King (44) gelingt es 1935 d-Tubocurarin aus Rohcurare zu isolieren und zu standardisieren. Es wurde 1940 von Bennet zur Dämpfung der Konvulsionen in der psychiatrischen Elektroschockbehandlung (6) und 1942 von Griffith und Johnson (34) zur Muskelrelaxation in der Anaesthetie benutzt.

H. Wieland (Nobel-Preis 1927) gewann 1937 durch Chromatographie aktive, kristalline Verbindungen aus Calebassen-Curare, woraus man inzwischen schon etwa 50 Alkaloide in reiner Form isolierte, von denen die meisten jedoch nicht curareaktiv sind. Sie entstammen alle den Strychnos-Pflanzen (Familie Loganiaceae) und Chondodendrenarten (31).

Nun begannen die Chemiker P. Karrer (Nobel-Preis 1937), H. Schmid und der Pharmakologe P. Waser - der sogenannte Zürcher Arbeitskreis - in Zürich, D. Bovet (Nobel-Preis 1957) in Rom und A. R. Battersby, Bristol, mit der Strukturaufklärung und Bestimmung des Molekulargewichtes, ohne die eine Synthese unmöglich ist. 1959 gelang dann endlich die Synthese von C-Toxiferin-I durch P. Karrer, H. Schmid und K. Bernauer. Bald darauf gelang die synthetische Herstellung von Diallyl-bis-nor-toxiferin-dichlorid (= Alloferin). Durch die Totalsynthese des Strychnins, die von R. B. Woodward erarbeitet worden war, erhielt man den Wieland-Gumlich-Aldehyd, der als Ausgangssubstanz des C-Toxiferin-I gilt. Damit ist Diallyl-bis-nor-toxiferin-dichlorid in Totalsynthese erhältlich. Seine Überlegenheit gegenüber dem Curare besteht wohl in seiner Reinheit, seinen geringen Nebenwirkungen und in seiner besseren Beherscharbeit (31).

Ein weiteres Muskelrelaxans, dessen Bedeutung für die Medizin lange Zeit unbeachtet blieb, ist das Succinylcholin. Hunt und Taveau synthetisierten 1906 eine Reihe von Cholinderivaten, darunter auch Acetylcholin und Succinylcholin (40) und untersuchten sie später 1911 pharmakologisch (41). Bei der Applizierung dieser Mittel stellten Sie einen starken und lang anhaltenden Blutdruckabfall und eine starke Herzschlagverlangsamung fest. Den muskelrelaxierenden Effekt des Succinylcholins konnten sie deshalb nicht erkennen, weil sie ihre Versuche an schon curarisierten und mit Urethan, Chloral oder Äther betäubten Tieren durchführten (41). Später, als man die Ursache eines curarisierenden Effektes herausgefunden hatte - der Abstand der N-Atome muß 11 - 14 Å

betragen -, studierte Bovet die neuromuskuläre Wirksamkeit des Succinylcholins (15). Erst seitdem ist es als kurzwirkendes und damit äußerst gut steuerbares Relaxans in der Anaesthetie unerlässlich.

Ebenfalls Bovet und Mitarbeiter waren es, die 1947 die curarisierenden Eigenschaften einiger Aminophenole entdeckten (13) und dabei auf das Flaxedil, auch Gallamin genannt, stießen (14). Flaxedil ist in seiner Wirkung etwa siebenmal schwächer als Curare und gehört seinem Wirkungsmechanismus nach der depolarisationsverhindernden Gruppe an.

Seit 1953 steht ein weiteres, länger wirkendes Muskelrelaxans, das Imbretil zur Verfügung. Auch diese Substanz enthielt wieder zwei quartäre Ammoniumgruppen, deren Abstand voneinander $14 \text{ \AA}$ beträgt.

Ein neues, hochwirksames Muskelrelaxans entstammt der Steroid-Forschung. Es ist das Pancuroniumbromid, ein bisquarternäres Amino-Steroid-Salz, dessen Ausgangssubstanz, das Androstenolon, erster Baustein für die heute so wichtigen Östrogene ist (70).

II. DIE PHYSIOLOGISCHE WIRKUNGSWEISE DER MUSKELRELAXANTIEN

Die Wirkung und Einteilung der Muskelrelaxantien setzt eine Aufklärung ihres Wirkungsortes und Wirkungsmechanismus voraus.

Bei ihrem Eintritt in den Muskel spalten sich die motorischen Fasern so auf, daß eine Nervenfasern mehrere Muskelfasern zu einer motorischen Einheit verbindet. Je geringer die Zahl der Muskelfasern einer solchen Einheit, um so besser ist die Bewegungsabstufung des Muskels. Die Nervenfasern endet nun an einer sogenannten motorischen Endplatte, die nur durch die Diffusion eines Überträgerstoffes, dem Acetylcholin, erregt werden kann. Die motorische Endplatte besteht aus einer praesynaptischen und einer postsynaptischen Membran. Beide sind durch einen Subneuralraum getrennt, durch den die Diffusion des Überträgerstoffes rasch erfolgt. Die praesynaptische Membran enthält Mitochondrien und kleine Bläschen, die Acetylcholin speichern. Die postsynaptische Membran wird vom Muskel selbst gebildet. An der postsynaptischen Membran befindet sich Acetylcholinesterase, die das einströmende und reagierende Acetylcholin spaltet und damit unwirksam macht.

Bei einer Erregung also wird Acetylcholin in Freiheit gesetzt, diffundiert in den Subneuralraum und bewirkt hier an der Endplattenmembran eine Erhöhung der Zellpermeabilität für Na^+ und K^+ -Ionen und damit eine Depolarisation. Damit kommt es an der Muskelmembran zur Auslösung einer fortgeleiteten Erregung, die über die ganze Muskelfaser abläuft und von einer Kontraktion gefolgt ist (62).

Die organischen Muskelrelaxantien sind nun, gemäß ihrer verschiedenartigen Mechanismen nach Frey (30) zu unterteilen in:

I. kompetitiv blockierende Substanzen

Sie hindern Acetylcholin, einen Reiz zu Übertragen, indem sie es von seinem Rezeptor an der Membran verdrängen. Der Muskel kann nicht erregt werden. Seine Vertreter sind Mittel der Curaregruppe (Rohcurare, d-Tubocurarin, Toxiferin, Alloferin), Gallamin und Pancuroniumbromid. Antagonisten sind Eserin, Prostigmin.

II. depolarisierende Substanzen

Hierbei wird die postsynaptische Membran depolarisiert und dadurch die Erregungsleitung blockiert. Diese Mittel sind in ihrer chemischen Konstitution dem Acetylcholin verwandt, können jedoch nicht so rasch wie dieses hydrolysiert werden. Ihre Vertreter sind: Dekamethonium, Succinylcholin, Imbretil.

Chemisch gesehen sind die depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien quaternäre Ammoniumsalze, wobei zwei Ammoniumgruppen durch Molekülbrücken von meist zehn C-Atomen in einem Abstand von 14 Å voneinander entfernt sind. Ihre Wirkung wird durch Äthylierung, mehr aber noch durch Methylierung verstärkt (58).

III. CHEMISCHE HERSTELLUNG DER MUSKELRELAXANTIEN

1. Depolarisationsverhindernde Muskelrelaxantien

A. Curare

Rohcurare, entweder in Bambusröhren, Calebassen oder Töpfen verpackt, ist ein Extrakt aus ungefähr 50 verschiedenen Pflanzen der Familie Menispermaceae (dazu gehören *Chondodendron tomentosum*, *Ch. toxiferum*, *Ch. candicans*) und der Familie Loganiaceae (dazu gehören *Strychnos toxifera*, *St. nux vomica*) (29).

Diese Pflanzen bevorzugen tropisches Klima und sind daher auf sandigen und sauren Böden, sowie in Höhen von mehr als 1000 Meter nicht zu finden. Die Anpflanzung von *Strychnos*-Arten in Treibhäusern ist bisher mißlungen: Die Pflanzen starben ab oder kümmernten dahin. Nur die Kultivierung der *Strychnos nux vomica*, einer in Asien und Afrika beheimateten Strychneen-Art war bisher erfolgreich gewesen (26).

Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen beiden Pflanzenarten ist, daß zur Zubereitung der Alkaloide aus Menispermaceen alle Wurzeln, Stämme und selbst die Rinden verwendet werden können, während bei den *Strychnos* nur die dünne Rinde dazu dienen kann (52).

Eine erste genaue und auch bis heute noch nicht überholte Beschreibung dieser Herstellung des Rohcurare liefert uns Alexander von Humboldt (39). Er beobachtete einen Giftmeister am oberen Amazonas, der die frische, bzw. seit mehreren Wochen getrocknete Rinde und Teile des Splintes (= noch lebendes, weiches Holz unter der Baumrinde) des Bejuco de Mavacure, einer Strychneenart (= Schlinggewächsart) aus den umliegenden Wäldern verarbeitete. Die in 4 - 5 Linien abgeschabte Rinde wurde auf einem Stein in ganz dünne Fasern zerstoßen. Diese ganze faser-

artige Masse, die die gelbe Farbe des giftigen Saftes annahm, kam in einen Trichter und wurde mit Wasser übergossen. In dem nun durchsickerndem Wasser ist die giftige, gelbe Flüssigkeit enthalten, die jedoch ihre "gehörige Kraft erst dadurch erhält, indem sie wie die Melasse in einem großen thönernen Gefäß abgedampft wird". Der noch so stark eingedickte Saft des Mavacure ist nicht dick genug, um an den Pfeilen haften zu bleiben. Daher setzt man ihm einen sehr klebrigen Pflanzensaft zu, der aus Blättern der Baumart Kiracaguero gepreßt wird. Dieser Saft wird dem eingedickten, kochendem Giftsaft zugewiesen, der sich nun schwärzt und zu einer Masse von der Konsistenz des Teers oder eines eingedickten Syrups gerinnt. Der so in den Handel kommende Stoff gleicht getrocknet dem Opium, zieht aber, wenn er an die Luft kommt die Feuchtigkeit sehr stark an. Er schmeckt sehr bitter und kann, wenn die Lippen oder Zahnfleisch nicht bluten, ohne Gefahr geschluckt werden: Ja es gilt bei den Indianern sogar als treffliches Mittel gegen Magenbeschwerden. Soweit die Schilderung Alexander von Humboldts (39).

Der heute gewonnene Curare-Rohextrakt entstammt überwiegend einem Gebiet Südamerikas, das zwischen 10 Grad nördlicher Breite und 15 Grad südlicher Breite liegt. Ergiebigste Gebiete sind hierbei das Orinogebiet, das Gebiet des oberen Amazonas, Britisch Guayana, Venezuela, Ecuador, Peru und Columbien (42).

Die auf Grund ihrer Verpackung in drei verschiedene Gruppen eingeteilten Extrakte enthalten mehr als 50 verschiedene, bis heute entdeckte Alkaloide, die jedoch nicht alle curare-aktiv sind und pharmakologisch verschieden stark wirken:

a) Calebassen-Curare

Die Alkaloide dieser in Flaschenkürbissen aufbewahrten Curare-Art entstammen alle den Strychnos-Arten und sind außerordentlich wirksam. H. Wieland und seinen Mitarbeitern (75 - 79) gelang es 1937 in

Seine wichtigsten Alkaloide sind:

d-Chondocurin	$C_{36}H_{38}O_6N_2$
Curin	$C_{36}H_{38}O_6N_2$
Tubocurarin-chlorid	$C_{38}H_{44}O_6N_2Cl_2 \cdot 5 H_2O$

c) Topf-Curare

Topfcurare wird in Tontöpfen aufbewahrt und dient den Indianern hauptsächlich zur Vogeljagd. Seine Alkaloide, Neo-Protocuridin und Protocuridin haben kaum Bedeutung erlangt und keine Anwendung als Relaxantien gefunden (69).

Die Weiterverarbeitung des rohen Curare-Extraktes besteht nun in seiner Reinigung und schließlich der Standardisierung. Dabei kommt es zu einem kristallisiertem, einheitlichem Salz des Stoffes, der die hohe Giftigkeit des Calebassencurare ausmacht. Die Isolierung der Curare-Alkaloide beschreiben P. Karrer und H. Schmid, die nach einer Anleitung von Wieland und Mitarbeitern vorgegangen sind. Danach wird Calebassen-Curare (200 g) in Pulverform mit Wasser (75 cm³) gut verrieben und mit Methanol (1200 cm³) auf der Schüttelmaschine 9 Stunden lang extrahiert. Den Extrakt saugt man vom Ungelösten ab, teigt den Rückstand abermals mit Wasser (50 cm³) an und extrahiert nochmals mit Methanol (1200 cm³). Die gewonnenen Extrakte werden dann bei 40° C im Vakuum eingedampft (43).

Diese vereinigten Rückstände der Methanolextrakte werden in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird mit einem mäßigen Überschuß von Quecksilberchlorid gefällt. Der Niederschlag wird in Alkohol bei 50° - 60° C mit Schwefelwasserstoff zerlegt und der Alkaloidanteil in wässriger Lösung in das Reineckesalz übergeführt. Das Reineckesalz wird mit einer Acetonlösung stark verdünnt und durch einen doppelten Filter filtriert. Als Filter dient eine Säule von Aluminiumoxyd, die die Acetonlösung

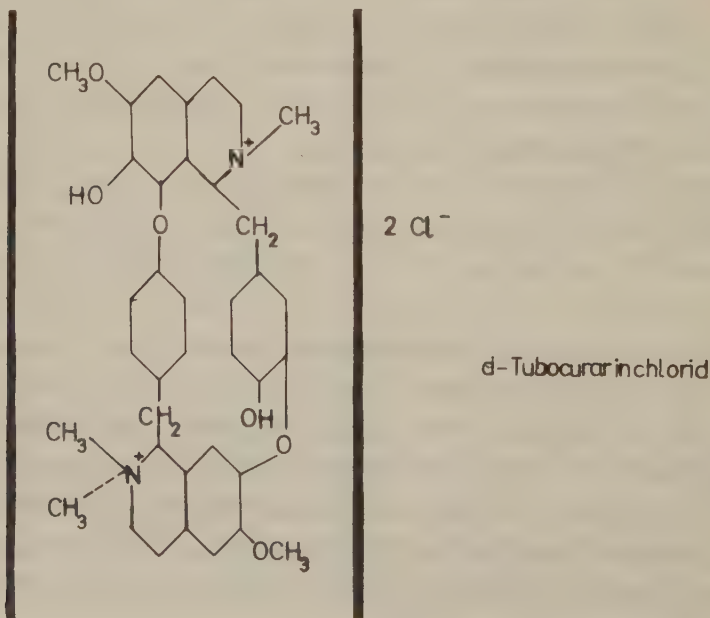
durch reines Aceton verdrängt. In dem Aluminiumoxyd bleiben beträchtliche Mengen störender, unwirksamer Verunreinigungen zurück. Die Acetonlösung wird im Vakuum eingeeengt, mit verdünnter, wässriger Salzsäure versetzt und damit die Reineckesäure durch Äther entfernt. Nun wird die wässrige Lösung dieser rohen Hydrochloride im Vakuum zum Trocknen gebracht. Dieses Salzgemisch wird in 10 Teilen Alkohol und 3 Teilen Aceton gelöst und langsam mit der 40-fachen Menge Äther gefällt. Bei dieser Fraktionierung scheidet sich der größte Teil der eingesetzten Substanz als dunkelbraune, schmierig werdende Masse ab. Durch weiteren Zusatz von 13-Teilen Äther wird noch eine hellgelbe Zwischenfraktion ausgefällt. Die Lösung wird nun vorsichtig verdampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und sehr langsam bis zur starken Trübung mit einer kalt gesättigten, wässrig-alkoholischen Lösung von β -anthrachinonsulfonsaurem Natrium versetzt. Dann erwärmt man gerade bis zur Lösung und läßt langsam abkühlen. Nach 1 Stunde haben sich hellgelbe Nadeln in Büscheln abgeschieden, die sich aus heißem Alkohol, zu dem man die gleiche Menge Wasser tropfen läßt, leicht umkristallisieren lassen. Aus den Vorstufen der Hydrochloride lassen sich durch wiederholte Fraktionierung noch erhebliche Mengen reines β -anthrachinonsulfonsaures Salz gewinnen (82).

Ein später verbessertes Verfahren derselben Erfinder macht die Reinigungsstufe über die β -anthrachinonsulfonsauren Salze überflüssig. Dabei werden die aus der Acetonlösung gewonnenen und von der Reineckesäure abgespaltenen rohen Hydrochloride einer erneuten chromatographischen Adsorption an Aluminiumhydroxyd unterworfen. Die durchgelauften Lösungen werden eingeeengt, mit Methanol aufgenommen und mit Äther bis zur Trübung versetzt, worauf das Curarin-I-Hydrochlorid auskristallisiert. Die davon abgetrennte Lösung wird weiter mit Äther bis zur Trübung versetzt, worauf das Curarin-II-Hydrochlorid auskristallisiert. Aus dem Hydrochlorid erhält man nach den für solche Umsetzungen üblichen Methoden weitere kristallisierte Salze, z.B. Hydrojodid, Perchlorat, Pentahydrat, usw. (83).

So ist z.B. Curarin-ASTA ein reines d-Tubocurarin-pentahydrat in isotonischer, wässriger Lösung, das mit 0,7 % NaCl und zur Haltbarmachung mit 0,5 % Trichlorbutanol versetzt ist.

Der Gewinnungshergang von C-Toxiferin, ein wesentlich stärkeres Alkaloid als d-Tubocurarinchlorid und ein Hauptalkaloid des Calebassen-curare, unterscheidet sich nur geringfügig von dem vorher Beschriebenen dadurch, daß hierbei eine mehrmalige chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd stattfindet. Dabei entsteht C-Toxiferin-I-chlorhydrat ($C_{20}H_{23}N_2OCl$) (84). Da es eine zu lange Wirkungsdauer und zu schwerwiegende Nebenwirkungen besitzt, wird es heute nicht mehr in der Praxis verwendet (25).

Nach dem letztgenannten Reinigungsverfahren werden auch heute noch sämtliche nicht-synthetischen Curare-Relaxantien gewonnen. Der vom Züricher Laboratorium verfeinerte Trennungsvorgang soll hier noch einmal in einem Schema dargelegt werden (42).



Trennungsvorgang:

Rohes Calebassencurare

Waschen + Extraktion mit
Methanol und Wasser, Vakuum

Rohextrakt

Fällung mit $\text{NH}_4^+\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4$
in die Reineckate

Gemisch der Alkaloid-Reineckate

+ Aceton im Vakuum

Gemisch der acetonlöslichen Reineckate

Abspalten der Reineckesäure durch

Ag_2SO_4

BaCl_2

Gemisch der Alkaloid-Chloride

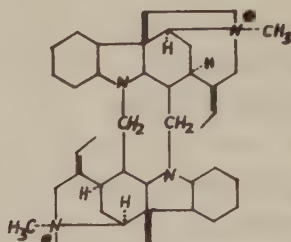
1. Reinigung durch Chromatographie an Al_2O_3
2. Chromatographie an Cellulosepapier nach Fraktionierung
oder Versetzen mit Äther und Methanol bis zur
3. Kristallisation als Chlorid, Jodid, Pikrat...

Reinalkaloide (C-Curarin, C-Toxiferin, usw.)

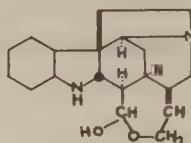
B. Alloferin

Da eine Gewinnung von Toxiferin aus Rohcurare große Schwierigkeiten mit sich bringt - so bereitet z.B. die Beschaffung des Rohcurare nach der groß angelegten Diskriminierung und Verfolgung der Indianer im Amazonasgebiet immer größere Schwierigkeiten - versuchte man Toxiferin synthetisch herzustellen. So gelang 1959 dem Zürcher Arbeitskreis (W. von Philipsborn, K. Bernauer, H. Schmid, P. Karrer) die Strukturauf-

klärung von C-Dihydro-toxiferinchlorid und C-Toxiferin, die aus der Rinde von *Strychnos toxifera* entstammen. Sie stellten folgende Formel auf (59):

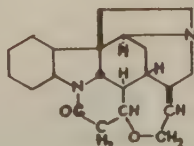


Dabei zeigte sich, daß das C-Toxiferin-I aus zwei gleichen Molekülhälften besteht und bei der Behandlung mit Säure in zwei Moleküle Caracurin-VII zerfällt:

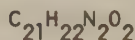


Dies wurde von derselben Arbeitsgruppe entdeckt (8).

Caracurin-VII erwies sich aber in jeder Hinsicht identisch mit dem Wieland-Gumlich-Aldehyd, der schon seit 1939 bekannt ist (9). Der Wieland-Gumlich-Aldehyd wiederum ist nach Anet und Robinson durch Synthese aus Strychnin erhältlich (2). Strychnin aber ist seit 1948 durch die Arbeit R.B. Woodwards durch Totalsynthese ebenfalls erhältlich (85).



Strychnin



An Hand dieser geschichtlichen Aufzeichnung läßt sich schon der Weg einer Totalsynthese von Alloferin ersehen.

. Ioannes ruffus foroliuensis Archiepūs Cōsenti
nꝝ: legatꝝ apo. ad lectōrē de orbe nouo.

Accipe non notī praeclara nolumina mundi
Oceanī: & magnas nōscito lectōr opes.
Plurima debetur typhis tibi gratia: gentes
Ignotas: & aues qui uehīs orbe nouo.
Magna quoq; auctori referenda est gratia nostro:
Qui facit hāc cunctis regna uidenda locis.

Autor.

Siste pedem lectōr: breuibus compacta libellis
Hāc lege: principibus uariis decimoq; leonī
Pontifici summo inscripta. hic noua multa nidebīs.
Oceanī magnas terras: uasta aequora; linguas
Haftenus ignotas: atq; aurea saecula nosces;
Et gentes nudas expertes seminis atri:
Mortiferi nummi: gemmisq; auroq; feracem
Torrentem zonam: parcat ueneranda uetustas.

De orbe nouo Decades

Titelseite von: "De orbe nouo Decades."

P. Martyr d'ANGHERIA

Ed Antonius Nebissensis (1516)



Geographische Verteilung der Chondodendronarten
und Strychnos in Südamerika (52)

1. *Chondodendron candicans*
2. *Chondodendron tomentosum*
3. *Chondodendron limaciifolium*
4. *Chondodendron platyphyllum*
5. *Chondodendron tomentocarpum*
6. *Chondodendron microphyllum*
7. *Chondodendron iquitatum*
8. *Chondodendron bioccai*
9. *Chondodendron toxiferum*
10. *Strychnos*



Abb. 5

Strychnos hirsuta

(Exemplar aus dem Botanischen Garten des Instituto Agronomico do Norte in Belem, Para, Brasilien)



Abb. 6

Kleiner Topf brasilianischen Ursprungs, der 6 Gramm sehr stark wirkendes Curare enthielt. Er war mit 2 gekreuzten Bastbändern bedeckt und wurde mit einer Schnur am Köcher befestigt.
Nach R.Böhm, Leipzig 1895 und 1897

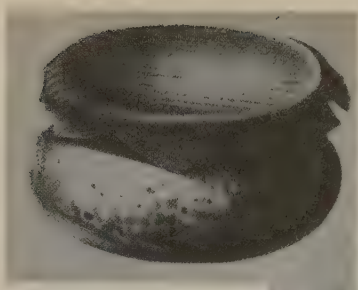


Abb. 7

Curare-Töpfchen der Pebas-Indianer (Maranon-Gebiet) als Verschluss dient der tuchartige Turiri-Bast.
Nach R.Böhm, Leipzig 1895 und 1897



Abb. 8

Verschlussene Curare-Kalebasse.
Nach R.Böhm, Leipzig 1895 und 1897



Verteilung der Strychnos-Arten

schwarze Zone: brasilianische Arten (starke curarisierende Wirkung)

schraffierte Zone: Strychnos-Arten mit curarisierender Wirkung

karierte Zone: nicht-curarisierende Strychnos-Arten

Synthese des Strychnins:

Strychnin wurde früher durch Extraktion aus dem scheibenförmigem, 15-30 mm breitem, gelblich-grauem, bitter schmeckendem Samen, der Rinde oder auch der Wurzel von *Strychnos nux vomica*, einer baumförmigem von Ostindien bis Australien verbreiteten Loganiaceen-Art (Brech-
nuß-Art) gewonnen. Es ist ein weißes, sehr bitter schmeckendes Pulver aus Kristallnadeln, das schon in geringsten Mengen die Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes steigert (65).

R. B. Woodward und Mitarbeiter erforschten 1948 die Biogenese (durch Tätigkeit von Lebewesen entstandene Naturstoffe) des Strychnins, die so vor sich geht, daß Indolringe mit anionodischer Aktivität



Indol-Gerüst

durch Kondensation von Amino-Gruppen ($-\text{CH}_3$) oder Karbonyl-Gruppen ($-\text{CO}$) Strychnin bilden (85). Damit war die Grundvoraussetzung für eine Strychnin-Synthese geschaffen, die 1962 auch schließlich gelang. Diese Synthese besteht aus 30 Reaktionsstufen, wobei als erstes aus Phenylhydrazin, Phosphorsäure und Acetoveratron $\longrightarrow$ 2-Veratrylindol entsteht, das weiter zu $\longrightarrow$ 2-Veratrylgramin und dann zu $\longrightarrow$ 2-Veratryltryptamin verarbeitet wird. Durch Zusatz von Äthylglyoxylat entsteht die Schiff'sche Base, aus der durch weitere Bearbeitung Indolin und schließlich Benzylmercaptoester $\longrightarrow$ Methylester $\longrightarrow$ Methylketon und dann $\longrightarrow$ Dehydrostrychninon entsteht. Auf dem Weg über $\longrightarrow$ Carbinol und $\longrightarrow$ Isostrychnin entsteht schließlich Strychnin in Reinform, das den gleichen Schmelzpunkt und gleiches Infrarotspektrum wie das natürlich gewonnene Strychnin hat (86).

Synthese des Wieland-Gumlich-Aldehyds:

1932 entdeckten Wieland und sein Mitarbeiter W. Gumlich bei Abbauprodukten von Strychnin aus, Iso-nitroso-strychnin und den späteren Wieland-Gumlich-Aldehyd, der, wie man herausfand, mit dem Caracurin-VII identisch ist (80, 81).

1955 gaben Anet und Robinson eine vereinfachte und ertragreichere Methode an, den Wieland-Gumlich-Aldehyd aus Strychnin zu gewinnen. Sie lösten Strychnin (112 g) in absolutem Alkohol (1000 ml) und Isopentyl-nitrit (200 cm^3) und ließen diese Lösung bei 70°C und während 4 Stunden mit Natriumethoxid, das aus 1,5 l absolutem Alkohol und Natrium (31 g) zubereitet worden war, reagieren. Die braune Lösung wurde nun in Vakuum konzentriert, mit Wasser (1,5 l) gemischt und mit Essigsäure angesäuert. Auf der Oberfläche hat sich nun Isopentylalkohol abgesetzt, der entfernt wird und mehrere Male mit verdünnter Essigsäure gewaschen wird. Die wiedervereinigten Lösungen (ca. 2 l) wurden gefiltert und dann mit Ammoniak alkalisch gemacht. Es bildete sich ein kristalliner Niederschlag, der zuerst mit Wasser, dann mit Methanol und schließlich mit Äther gewaschen wurde. So entstand Hydroxyiminostrychnin (84 g), ein leicht bräunliches Pulver, das vollständig lösbar in Alkali und Säure ist. Hydroxyiminostrychnin wurde in konzentrierter Hydrochloresäure (22 cm^3) und in Wasser (500 cm^3) gelöst, bis zum Kochen erhitzt, gefiltert und gekühlt. Das Hydrochlorid bildet nun breite gelbe Nadeln, die bei 100°C zu einem gelblichen Puder trocknen (70 g). Das trockene Hydrochlorid (20 g) wird bei Raumtemperatur Thionylchlorid (60 cm^3) zugesetzt. Nachdem sich alles gelöst hat, wird die Lösung unter starkem Schütteln in Eis gelöst und solange stehen gelassen, bis kristalliner Niederschlag sich bildet. Das Hydrochlorid (17 g), nun gereinigt, wird gesammelt, mit Methanol und danach mit Äther gewaschen, anschließend in heißem Wasser (400 cm^3), das Natriumacetat (10 g) enthält, gelöst und für $1\frac{1}{2}$ Stunden gekocht, wobei Stickstoff entschwindet. Die kalte Lösung wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform gesäubert. Der vorsichtig getrocknete Extrakt wird bei geringstmöglicher Temperatur im Vakuum konzentriert, wobei der Rückstand mit wenig Aceton titriert wird. Es entsteht als Endprodukt der Wieland-Gumlich-Aldehyd (5,7 g) (3).

Synthese von Alloferin:

1959 gelang es K. Bernauer, P. Karrer und H. Schmid, Nor-dihydrotoxiniferin zu synthetisieren, wobei als Ausgangssubstanz Caracurin-V, Caracurin-Va oder C-Toxiniferin-dichlorid dienten. Das Produkt war also noch halbsynthetisch (10).

In einer späteren Patentschrift (35) ist das Ausgangsmaterial 2-Chlor-Wieland-Gumlich-Aldehyd, der nach der Anleitung von Anet und Robinson (3) aus 2-Chlor-Strychnin erhältlich ist. 2-Chlor-Strychnin entsteht durch Einwirkung von Chlor auf Strychnin nach einer Anleitung von Leuchs und Steinborn (49). Man erhielt 2,2-Bis-chlor-C-toxiniferin-dichlorid. Schließlich erhielt man in einem verwandten Verfahren Diallylnor-toxiniferin, das spätere Alloferin, dessen Entstehung wie folgt beschrieben wird (36):

Wieland-Gumlich-Aldehyd (66,7 g) wird warm in Chloroform (2 l) gelöst und dann noch warm mit einer Lösung Benzyljodid (52 g) mit Chloroform (200 ml) versetzt. Es scheidet sich sofort Jodbenzylat ab. Nach Kühlen auf 10°C wird genutscht und der Niederschlag mit Aceton und Petroläther gewaschen und getrocknet.

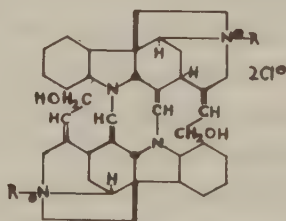
Wieland-Gumlich-jodbenzylat (112 g) wird in einer Suspension von Silberchlorid in Methanol (3 l) (20 % Wasser enthaltend) 16 Stunden unter Rühren auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen wird genutscht, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Man läßt nun 10-12 Stunden bei 0°C stehen, nutscht, wäscht den Niederschlag mit Aceton und trocknet. Man erhält reines Wieland-Gumlich-Aldehyd-chlor-benzylat (64,9 g). Die Ausbeute wird größer durch Einengen der Mutterlauge. (14,4 g)

Wieland-Gumlich-Aldehyd-chlorbenzylat (5 g) wird 5 Stunden mit wasserfreiem Natriumacetat (3,7 g) und entlüftetem Eisessig (pro analys. 120 ml) unter Rühren im Stickstoffstrom auf 90°C erwärmt. Die Substanz geht nach und nach in Lösung und bleibt nach Kühlen auf 20°C klar. Sie wird im Vakuum unter Luftausschluß zur Trockne eingeengt und anschließend noch zweimal mit Äthanol (je 30 ml) gelöst. Der

Rückstand wird ebenfalls in Äthanol (30 ml) gelöst. Eine 10 %ige Lösung von Natriumjodid in Äthanol wird so lange zugegeben, bis kein weiterer Niederschlag mehr entsteht (30 ml Lösung). Nach Stehen bei 0° C wird genutscht, der Niederschlag mit wenig Alkohol nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Es ist so ein nicht ganz reines Dibenzyl-nor-C-toxiferin-dijodid entstanden (5,7 g).

Dibenzyl-nor-C-toxiferin-dijodid (5,5 g) wird in Wasser (100 ml) suspendiert und mit Amberlite IRA-400 (Cl⁻-Form, 150 ml) 2 Stunden geschüttelt. Das Dijodid geht nun in Lösung. Der Ionenaustauscher wird abgenutscht und es wird mit Wasser (100 ml) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden durch eine Säule von Amberlite IRA-400 (Cl⁻-Form, 80 ml) laufen gelassen, mit Wasser (80 ml) nachgespült und das Eluat unter Luftausschluß im Vakuum zum Trocknen gebracht und eingengt. Der Rückstand ergibt bei der Umkristallisation aus Methanol - Äthanol kristallines, reines, farbloses Dibenzyl-nor-C-toxiferin-dichlorid (2,8 g) (36).

Alloferin ist auf dem gleichen Wege entstanden, nur wurde hierbei ein anderer Ionenaustauscher benutzt. Es ist eine auf pH 9,2 eingestellte Lösung.



R = -CH₃ (C-Toxiferin-I-dichlorid)

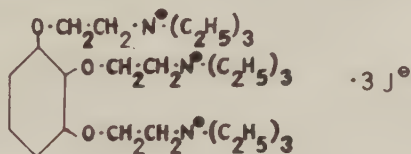
R = -CH₂-CH=CH₂ («Alloferin»)

C. Flaxedil

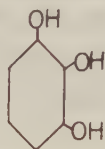
Ein weiteres, seinem Wirkungsmechanismus nach der Curaregruppe zugehörendes Muskelrelaxans wurde 1948 von Bovet und Mitarbeitern synthe-

tisiert und pharmakologisch untersucht. An Hand geringer Nebenwirkungen glaubte er schon damals, daß Flaxedil, auch Gallamin genannt, dem Curare Überlegen sei (14).

Chemisch ist das Flaxedil ein 1,2,3-Tris-(2-triäthyl-ammonium-äthoxy)-benzol-trijodid, dessen drei Ammoniumgruppen um einen Benzolring gelagert sind (72).

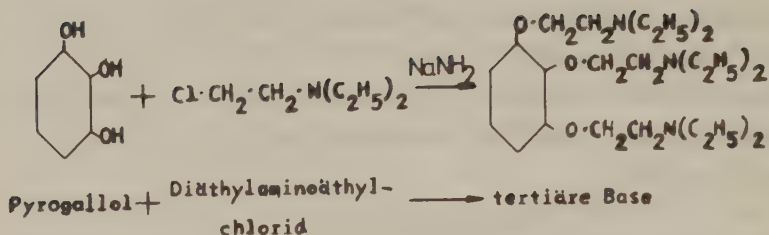


Ausgangssubstanz für die großtechnische Herstellung des Flaxedils ist das Pyrogallol (= 1,2,3-Trihydrobenzol, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_3$),

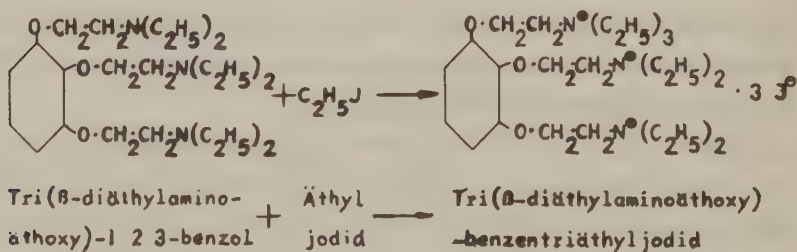


ein dreiwertiges Phenol, das in der heutigen Chemie sehr große Verwendung findet und ohne Schwierigkeiten aus Gallussäure durch trockene Destillation hergestellt werden kann (73).

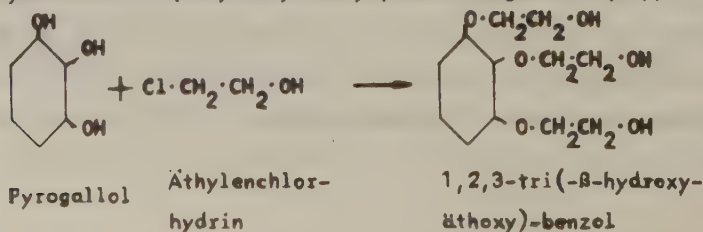
Pyrogallol (12,6 g) wird in warmem Toluol (= Methylbenzol, 100 cm³) gelöst. Unter Rühren werden innerhalb von 15 Minuten 5 Portionen Natriumamid (insgesamt 14 g; 85 %) in Alkali zugesetzt. Dabei soll die Temperatur 100° C betragen. Nun gibt man unter Rühren innerhalb einer 1/2 Stunde eine Lösung von I-Diäthyl-amino-2-chloräthan (474 g/l) in Toluol zu und erhitzt noch für 1 Stunde am Rückflußkühler beim Siedepunkt des Toluols. Nach Abkühlung wird Wasser (50 cm³) hinzugefügt, dekantiert und noch zweimal mit Wasser (je 50 cm³) gewaschen. Die toluolische Lösung wird über Kalziumbicarbonat = $\text{Ca}(\text{HCO}_2)_2$ gewaschen und dann im Vakuum destilliert. Auf diese Weise entsteht Tri-(β-diäthyläthoxy)-1,2,3-benzol, das erste Zwischenprodukt bei der Herstellung von Flaxedil (64).



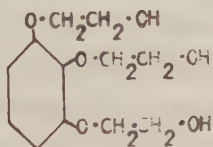
Die anschließende Quarternisierung der tertiären Base geschieht so: Tri-(β -diäthylaminoäthoxy)-1,2,3-benzol (20 g) und Äthyljodid (= $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$; 30 g) werden in einem Rückflußkühler im Wasser 5 Stunden erhitzt, mit Wasser (50 cm³) versetzt und mit Entfärbungskohle (2 g) filtriert. Dann wird im Wasserbad bis zur Trockne verdampft und aus Alkohol (120 cm³) umkristallisiert. Eine weitere Umkristallisierung aus dem Aceton-Wasser-Gemisch folgt. Die nach dem Trocknen entstandenen weißen Kristalle sind das Trijodäthylat des Tri-(β -diäthylaminoäthoxy)-1,2,3-benzol, dessen Schmelzpunkt bei 152-153° C liegt (64).



In einem anderen Herstellungsverfahren, das 1955 von derselben Firma entwickelt worden war, ist Pyrogallol ebenfalls die Ausgangssubstanz. Hierbei wird das Phenol jedoch in Gegenwart von Alkali mit Äthylenchlorhydrin zu Tri-(2-hydroxyäthoxy)-benzol umgesetzt (63);

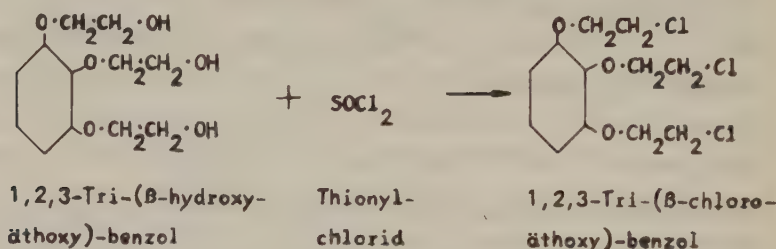


Innerhalb von 2 Stunden wird unter RÜhren Ätznatron (150 cm^3) einer Mischung von Pyrogallol (25,2 g), Glykolmonochlorhydrin (50 g) und destilliertem Wasser (100 cm^3) zugegeben und die Temperatur dabei auf $88 - 90^\circ \text{C}$ gehalten. Danach wird eine weitere Menge Glykolmonochlorhydrin (25 g) zugesetzt und dazu noch, eine halbe Stunde später Ätznatron (40 cm^3). Diese Mischung wird weiterhin erhitzt und gerührt bis sie einen pH 7 erreicht hat. Dann wird sie bei $80 - 90^\circ \text{C}$ und bei $20 - 25 \text{ mmHg}$ Druck konzentriert. Absoluter Alkohol (500 cm^3) wird zugesetzt und das Gemisch gefiltert. Bei $60 - 70^\circ \text{C}$ und $20 - 25 \text{ mmHg}$ Druck wird der Alkohol entfernt und der Rest bei $235 - 240^\circ \text{C}$ und $1,5 \text{ mmHg}$ Druck zu 1,2,3-Tri-(β -hydroxyäthoxy-)benzol destilliert (63):

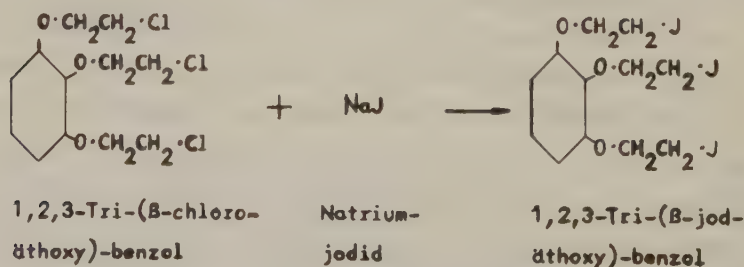


Unter gleichmäßigem und langsamem RÜhren wird einer Mischung, die aus 1,2,3-Tri-(β -hydroxyäthoxy-)benzol (34 g) und Pyridin (31,2 g) besteht, Thionylchlorid (47 g) zugesetzt, wobei eine Temperatur von unter 25°C eingehalten wird. Wird die Lösung zum RÜhren zu fest, kann trockenes Benzol (50 cm^3) und Thionylchlorid zugeführt werden. Nach etwa 1 Stunde ist die Beimischung von Thionylchlorid beendet und die Lösung wird in einem Wasserbad auf 60°C erwärmt. Es wird solange erwärmt, bis die Bildung von Schwefeldioxyd beendet ist. Nun wird gekühlt und das Reaktionsgemisch mit destilliertem Wasser (100 cm^3) und Äther (50 cm^3) behandelt. Die oben aufliegende ätherartige Schicht wird abgegossen und die darunterliegende wasserartige Schicht mit Äther (2 mal je 25 cm^3) entfernt. Nun werden die ätherischen Lösungen miteinander vereint, mit Wasser gewaschen (100 cm^3) und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird aus dem Wasserbad entfernt

und der Rest bei 195 - 200° C und unter 2 mmHg Druck destilliert. Dabei entsteht 1,2,3-Tri-(β-chloroäthoxy)-benzol (33 g).

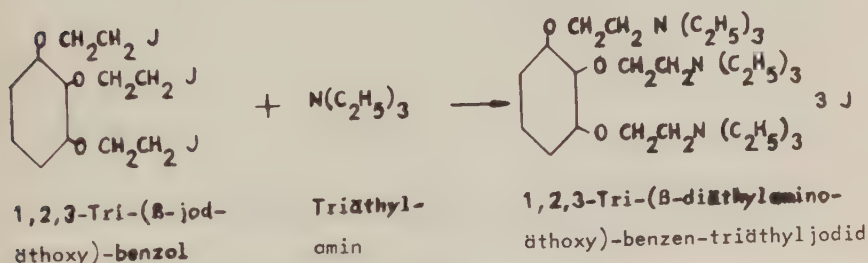


Eine Mischung von 1,2,3-Tri-(β-chloroäthoxy)-benzol (32 g), Äthylalkohol (200 cm³) und Natriumjodid (90 g) werden über Nacht in einem Rückflußkühler erhitzt. Dann wird gekühlt und das herauskristallisierte Jodderivat abgefiltert und mit destilliertem Wasser (300 cm³) und Chloroform (100 cm³) behandelt. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, mit destilliertem Wasser (300 cm³) gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird im Vakuum bei 20 - 30 mmHg Druck entfernt, wobei ein öliges Rest verbleibt, der beim Abkühlen auskristallisiert. Man erhält auf diese Weise 1,2,3-Tri-(β-jodäthoxy)-benzol (56,5 g), dessen Schmelzpunkt bei 64° C liegt (63).



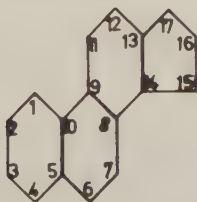
1,2,3-Tri-(β-jodäthoxy)-benzol (6 g) und eine 12 %ige Lösung (60 cm³) von Triäthylamin in Dimethylformamid werden für 15 Stunden in einem Autoklav auf 100° C erhitzt. Nach dem Kühlen wird das kristallisierte Produkt durchgefilitert, mit Aceton gewaschen und bei 100° C getrocknet.

Auf diese Weise ist 1,2,3-Tri-(β -diäthylaminoäthoxy-)benzen-triäthyljodid (= Flaxedil) entstanden, dessen Schmelzpunkt bei 250°C liegt (63).



D. Pancuroniumbromid

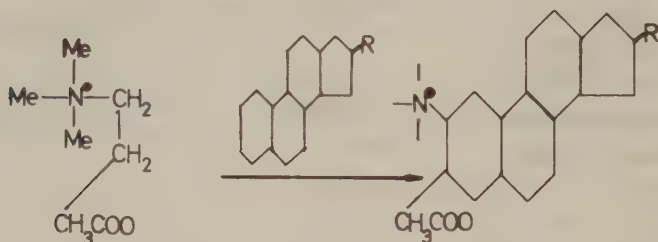
Ein von seiner Herkunft her völlig neuartiges Muskelrelaxans, dessen Entwicklung 1962 in den Labors von May & Baker Ltd., Südafrika, begann (51), und 1967 durch die Arbeit von W.R. Buckett, C.C. Hewett und D.S. Savage von den Organon Laboratories Ltd., England, vollendet wurde (56), ist das Pancuroniumbromid. Chemisch gesehen besteht diese Substanz aus einem Steranring, der 17 C-Atome enthält und an dem 2 quarternäre Ammoniumgruppen jeweils entgegengesetzt angelagert sind. Bekanntlich besitzen die Ammoniumgruppen die relaxierenden Eigenschaften.



Steranring

Ein Weg, neue Therapeutika zu entwickeln, besteht darin, eine biologisch aktive Gruppe in eine Substanz einzubringen, die natürlich im

Körper vorkommt. Von dieser Hypothese ausgehend, koppelte man das hochaktive und spezifische Acetylcholin an den A-Ring des Steroides 5 α -androst-17-on an (21):



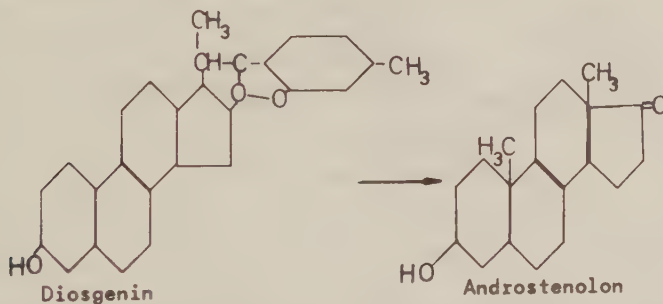
So entstanden am Anfang einige monoquartäre Steroidverbindungen, von denen das Wirkungsstärkste das 3 α -acetoxy-2 β -piperidino-5 α -androst-17-on methobromid ist. Es ist ungefähr 1/16 so stark wie d-Tubocurarin (50). Um nun eine Wirkungssteigerung zu erreichen, wurde an den D-Ring des Androstans ein weiteres Acetylcholinfragment angehängt. Damit war nun ein biquartäres Steroid entstanden. Bei der weiteren Entwicklung wurde nun noch folgendes festgestellt:

1. eine freie Hydroxyl-Gruppe (-OH) in 17-Stellung bestimmt die kurze Wirkungsdauer
2. breite lipophile Ester in 17-Stellung steigern die Wirkungsdauer
3. Acetylierung oder Propionylierung an 3-Stellung erhöht die Wirkungsstärke
4. weitere Acetylierung an 17-Stellung erhöht die Wirkungsstärke (19).

Ausgangssubstanz für die Herstellung des Pancuroniumbromid ist das 2 α -,3 α -oxido-5 α -Steroid des Androstans. Diese Substanz entsteht aus dem entsprechenden Δ^2 -Steroid durch Oxydation mit einer Persäure (z.B. Perphthalsäure oder Perbenzoesäure) und anschließender Reinigung durch Kristallisation. Die Δ^2 -Androstan-Steroide entstehen durch Er-

hitzen bei Über 150°C von einer Sulfonyloxy-Verbindung (wie z.B. das 3-tosyloxy-steroid) mit einer Base (wie z.B. das Collidin) (56). Die Zubereitung von 3 β ,17 β -dipiperidino-5 α -Androstan-dimethjodid, die der Herstellung von Pancuroniumbromid gleicht, wird hier beschrieben:

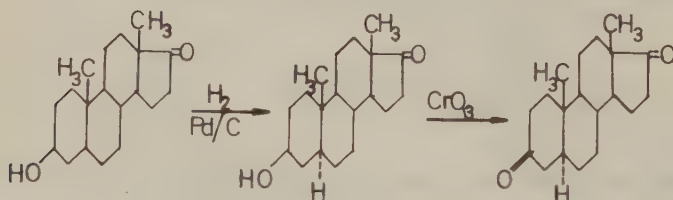
Es wird Androstenolon und Piperidin zur Synthese benötigt. Piperidin wird technisch leicht durch katalytische Hydrierung von Pyridin gewonnen (66). Androstenolon kann aus Cholesterin durch oxydativen Abbau seiner Seitenketten gewonnen werden (70), oder heute häufig aus Diosgenin über 16-Dehydro-pregnonol-acetat (28).



Eine Mischung von Androst-5-en-3 β -ol-17-on, Ameisensäure (HCOOH , 98-100 %) und Piperidin wird für 20 Stunden in einem Rückflusskühler (Badtemperatur $160 - 180^{\circ}\text{C}$) erhitzt und dann abgekühlt. Unter Rühren wird Natronlauge hinzugefügt. Diese Suspension wird mit Wasser verdünnt und von dem nicht-basischem Material durch Zersetzung in wässriger Methansulfonsäure und Filtrierung abgetrennt. Durch einen Überschuß Alkali wird diese Base von der Methansulfonsäure getrennt und durch Aceton auskristallisiert. Es entsteht 17 β -piperidino-androst-5-en-3 β -ol. Dieses wird bei 23°C und 70 lbs/sq.in. Druck in Eisessig mit Wasserstoff reduziert. Als Katalysator dient Platinoxid. Nun wird gefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck verdunstet. Der Rest wird nochmals gefiltert, gewaschen und getrocknet. Das rohe Produkt wird mit Äthanol-Kalilauge hydrolysiert. Die Reinigung des nun entstandenen Amines geschieht durch Chromatographie über Aluminium und Kristallisation aus Äthylacetat. Dabei bildet sich

17 β -piperidino-5 α -Androstan-3 β -ol, das nun in Essigsäure, Wasser und einer Chromtrioxydlösung in Essigsäure oxydiert wird. Nach Chromatographie über Aluminium und Kristallisation aus Äthylacetat (= Essigäther) entsteht 17 β -piperidino-5-androst-3-on. Diese Substanz wird mit Piperidin und Ameisensäure versetzt und anschließend mit Methyljodid methyliert. So bildet sich 3 β ,17 β -dipiperidino-5 α -androstan-di-methjodid (51).

Ein weiterer Herstellungsweg nimmt 5 α -Androstan-3,17-dion als Ausgangssubstanz, das aus Androstenolon über Epi-androsteron entsteht (28):



5 α -Androstan-3,17-dion wird mit Piperidin und Ameisensäure versetzt und in einer verschlossenen Röhre für 16 Stunden auf 170⁺10^o C erhitzt, dann gekühlt und in mit Wasser verdünntem Natriumhydroxyd gegossen. Anschließend wird ausgefiltert, mit Wasser gewaschen und aus Aceton auskristallisiert. Es entsteht 3 β ,17 β -dipiperidino-5 α -Androstan.

Dieses Amin wird folgendermassen in sein Jodid übergeführt:

3 β ,17 β -dipiperidino-5 α -Androstan (180 mg), Methyljodid (1,8 mg) und Methanol (5,4 ml) werden 3 Stunden lang gerührt, dann konzentriert und mit Äther verdünnt. Das feste Produkt wird aus Wasser rekristallisiert, mit Natriumjodid versetzt und mit Aceton gekocht. Dabei entsteht 3 β ,17 β -dipiperidino-5 α -Androstan-dimethjodid (51).

Die Bromid-Form kann durch Ionenaustausch gewonnen werden oder auch aus direkter Umsetzung von 3 β ,17 β -dipiperidino-5 α -Androstan mit Methylbromid und Methanol, das 16 Stunden zusammen auf 100^o C erhitzt wird.

Spätere Behandlung mit Äther läßt kristallisiertes 3 β ,17 β -dipiperidino-5 α -Androstan-dimethobromid entstehen (51).

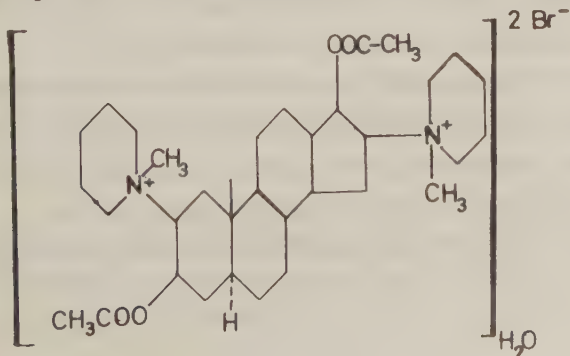
Das auf demselben Weg hergestellte 2 β ,16 β -dipiperidino-5 α -Androstan-3 α -,17 β -diol-diacetat-dimethobromid wird für die parenterale Applikation mit destilliertem Wasser aufgefüllt und im Autoklav sterilisiert (51).

Pancuroniumbromid ist ein geruchloses, weißes, kristallines Pulver mit bitterem, adstringierendem Geschmack. Es schmilzt unter Zerfall bei 215° C. Je 1 ml einer sterilen Lösung (i.v.) enthält:

2 mg Pancuroniumbromid
 2 mg Natriumacetat
 8 mg Natriumchlorid
 Acid. acetic. ad pH 4
 1 ml Aqua dest. pro inject.

Na-acetat, Na-chlorid, Acid. acet. und Aqua dest. dienen als Stabilisator für die Lösung. Die Aufbewahrungsdauer beträgt 2 Jahre (57).

Da Pancuronium sehr geringe Nebenwirkungen zeigt, - die Histaminfreisetzung, Hypotension, oder Bronchokonstriktion bleibt sehr gering - hat es in der Klinik sehr großen Erfolg gefunden. Dabei sind vor allem seine speziellen Anwendungen, wie z.B. bei Eingriffen im hohen Alter, bei Schockzuständen oder bei allergischen nieren- und lebergeschädigten Patienten erwähnenswert (24).



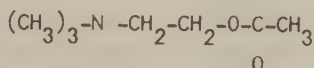
2. Depolarisierende Muskelrelaxantien

A. Succinylcholin

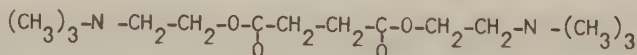
Einen völlig anderen Wirkungsmechanismus der Muskelrelaxation besitzt die Gruppe der depolarisierenden Substanzen, deren gebräuchlichster Vertreter Succinylcholin ist. Seine Wirkung besteht in einer Dauerdepolarisation der Muskelmembran, die damit gegenüber ankommenden Reizen unerregbar wird (30).

Succinylcholin besteht chemisch aus zwei aneinander gelagerten Molekülen Acetylcholin, wobei die zwei N-Atome auch wieder einen Abstand von 14 Å zueinander haben.

Acetylcholin: $(C_7H_{16}O_2N)$



Succinylcholin: $(C_{14}H_{30}N_2O_4)$



Die Substanz wurde 1906 erstmals von Hunt und Taveau synthetisiert, die jedoch bei ihrer Arbeit den curarisierenden Effekt der Substanz nicht bemerkten (41). Erst Daniele Bovet erkannte 1949 die Bedeutung von Succinylcholin, das von ihm, neben zahlreichen anderen bisquartären Verbindungen im Tierversuch auf ihre muskelerschlaffenden Eigenschaften hin, physiologisch untersucht worden war (16).

Succinylcholin ist in seinem Salz vorwiegend als Chlorid im Handel (=Lysthenon, Pantolax, Succinyl-ASTA) oder auch als Jodid (=Celocurin). Dabei sind die Chloride infolge ihres niedrigeren Molekulargewichtes wirkungsstärker und pharmakologisch vorteilhafter.

Nach L. E. Tammelin (67) gibt es mehrere Methoden Succinylcholin herzustellen:

1. Chlorsäure und Cholinchlorid werden direkt umgesetzt
2. Chlorsäure wird mit Dimethylaminoäthanol umgesetzt,
anschließend Quaternisation mit Methyljodid
3. Austauschreaktion von Carbonsäurediäthylester mit Dimethylamino-
äthanol, anschließend Quaternisation mit Methyljodid.
4. Cholinchlorid + Bernsteinsäuredichlorid nach FUSCO (32)
Nachteil: geringer Ertrag und nicht reines Produkt
5. Umsatz des Bernsteinsäure-bis-(β -bromäthyl)-ester mit Trimethyl-
amin in Benzol bei mehrtägiger Einwirkung unter Druck und Licht-
ausschluß (33).

Diese Synthesewege sind auch heute noch, mit teilweisen Verbesserungen, gängig.

Colecurin

1 Mol (194,2 g) Phenylsuccinylsäure wird mit 2 Mol (417 g) Phosphorchlorid(PCl_3) in einer Flasche, die mit einem Rückflusskühler bestückt ist, gemischt; dazu POCl_3 (100 ml) als Lösungsmittel. Die Lösung wird für 12 Stunden auf 60°C erhitzt. Anschließende fraktionierte Destillation ergibt Phenylsuccinylchlorid in 50 %iger Ausbeute (67).

1 Mol (231,2 g) Phenylsuccinylchlorid und 2 Mol (278 g) Cholinchlorid werden zusammen mit Dioxan bei 90°C erhitzt. Nach 18 Stunden entwickelt sich unter dem Dioxan eine zähflüssige Phase von Phenylsuccinylcholinchlorid, das noch gereinigt werden muß. Das so gewonnene Phenylsuccinylcholinchlorid wird in geringer Menge Wasser gelöst und mit einer gleichen gesättigten Lösung von 2,2 Mol Kaliumjodid versetzt. Es entsteht ein Niederschlag von Phenylsuccinylcholinjodid, der durch Auflösung in Wasser und anschließender Fällung mit Äthanol gereinigt wird (67).

Bernsteinsäure-bis-cholinester-dichlorid (LYSTHENON)

Bernsteinsäure-bis-(β -chloräthyl)-ester (100g) werden durch 24-stündiges Kochen von NaJ (370 g) in Aceton (1500 cm^3) in den Bernsteinsäure-

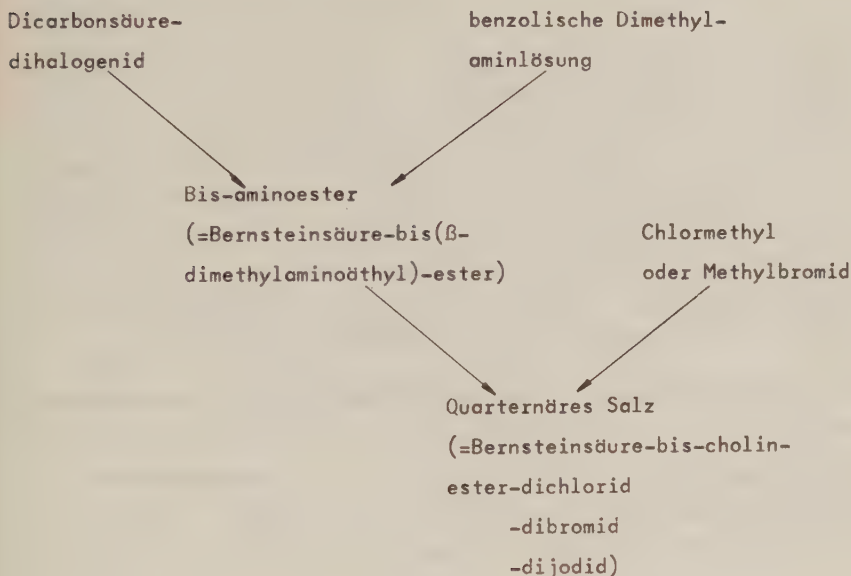
bis-(β -jodäthyl)-ester übergeföhrt und anschließend von Aceton und anderen anorganischen Stoffen befreit. Dieses Gemisch bleibt mit benzolischer Dimethylaminlösung (1120 cm³), die 112 g Dimethylamin enthält, 72 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen. Das sich auskristallisierende Dimethylaminjodhydrat wird entfernt. Nun wird mit konzentrierter Kaliumkarbonatlösung gewaschen, die sich gebildete Benzolschicht mit wasserfreiem Kaliumkarbonat getrocknet, das Benzol abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Dabei entsteht bei 0,1 mmHg Druck und zwischen 115° - 118° C reiner Bernsteinsäure-bis-(β -dimethylaminoäthyl)-ester (67 g). Das ist eine Ausbeute von 63 % (54).

10 g dieses gewonnenen Esters werden mit Chlormethyl (11,6 g), gelöst in Aceton (80 cm³), 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Es bildet sich ein fester Kuchen, der mit Aceton (50 cm³) digeriert, abgesaugt, mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet wird. Man erhält weißes Kristallpulver (14,5 g), das zur weiteren Reinigung in Wasser (15 cm³) gelöst und mit Äthanol (200 cm³) gefällt wird. Die Ausbeute beträgt 10,7 g analysenreines Dihydrat vom Dichlorid des Bernsteinsäure-bis-cholinester, das nicht hygroskopisch ist. Das wasserfreie Dichlorid ist durch längeres Erhitzen bei 135° C im Vakuum erhältlich (54).

Bernsteinsäure-bis-cholinester-dibromid

10 g des nach obiger Beschreibung erhaltenen Bernsteinsäure-bis-(β -dimethylaminoäthyl)-esters werden mit 60 cm³ einer acetonischen Lösung von CH₃Br (14,5 g CH₃Br enthaltend) und 60 cm³ absolutem Äthanol vermischt und bei Raumtemperatur 24 Stunden stehen gelassen. Es wird abgesaugt, mit absolutem Äthanol gewaschen und die ausgefallenen Kristalle getrocknet. Das entstandene (12,8 g) Dibromid des Bernsteinsäure-bis-cholinesters ist analysenrein (54).

Folgendes Fließschema verdeutlicht die beschriebenen Synthesewege:



Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß große Mengen Dimethylaminlösung verbraucht werden und die Ausbeute nur zwischen 60 - 70 % liegt.

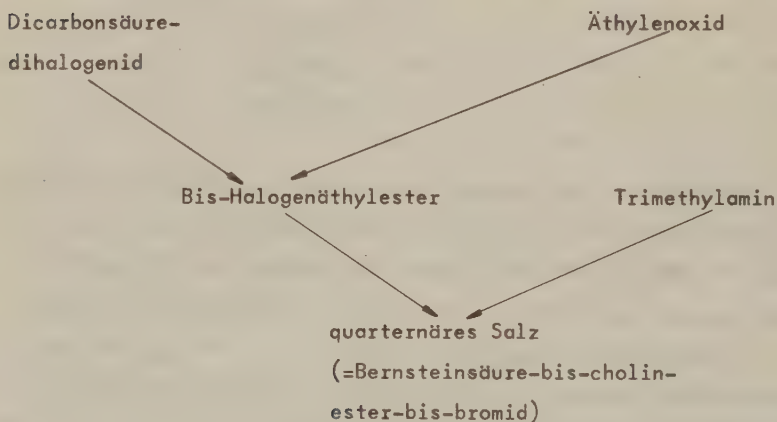
Ein neues Verfahren (87) läßt eine höhere Ausbeute zu (85-90 %) und ist damit wesentlich rentabler. Dabei wird das Dicarbonsäuredihalogenid mit Äthylenoxid umgesetzt. Es entsteht ein β-Halogenäthylester der anschließend zusammen mit Trimethylamin das quarternäre Salz bildet. Trimethylamin ist leicht und billig herstellbar aus Paraformaldehyd und Ammoniumchlorid (68).

Das Verfahren wird am Beispiel des Bernsteinsäure-bis-cholinester-dibromids beschrieben:

In Bernsteinsäuredichlorid (310 g) wird bei einer Temperatur von 45° C ein HBr-Gasstrom eingeleitet. Nach 4 Stunden ist die Reaktionsmischung auf ca. 500 g angestiegen und wird nach einigem Stehen destilliert bei 108°-114° C. Dabei entstehen 415 - 440 g Bernsteinsäuredibromid. In das entstandene Dibromid (488 g) wird in einem Kolben und

unter gut fließender Wasserkühlung, in Gegenwart eines Körnchens ZnCl_2 innerhalb einer Stunde Äthylenoxid (ca. 200 g) eingeleitet. Der Kolbeninhalt wird bei $163^\circ\text{--}170^\circ\text{C}$ destilliert. Der dabei entstandene Bernsteinsäure-bis-bromäthyl-ester (166 g) wird in trockenem Aceton (400 cm^3) gelöst und in einem Kolben innerhalb von 3 bis 4 Stunden mit 10 - 15 % mehr als der theoretisch notwendigen Menge Trimethylaminogas beschickt. Nach kurzer Zeit kristallisiert sich der quaternisierte Bernsteinsäure-bis-cholinester-bis-bromid aus. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Der angewendete Überschuß Trimethylamin entweicht und kann in konzentrierter HCl als Trimethylaminchlorhydrat aufgefangen werden (87).

Folgendes vereinfachtes Fließschema verdeutlicht den Arbeitsvorgang:



Die in Wasser gelösten Succinylcholinester sind sehr instabile Verbindungen, die bei Raumtemperatur und unter Lichteinwirkung sehr schnell ihre Wirksamkeit verlieren, da sie, besonders im alkalischen Milieu rasch hydrolysiert werden. In saurem Milieu dagegen sind sie relativ stabil. Aus diesem Grunde müssen sie unter kühler Lagerung (0° bis $+4^\circ\text{C}$), Lichtausschluß und als Trockensubstanz gelagert werden, wobei sie eine Haltbarkeit von nicht mehr als 2 Jahren erhalten(5)

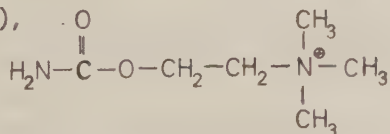
Die Benutzung als Trockensubstanz aber ist, wenn kleine Mengen benötigt werden, teuer und umständlich.

Eine neuere Entwicklung, die es erlaubt, den Cholinester in kleinen Mengen in fertiger Lösung aufzubewahren, beseitigt diesen Nachteil. Es sind organische Lösungen, die wie folgt zubereitet werden (55):

1. Succinylcholinchlorid (100 mg) wird in genügend Propylenglykol gelöst, so daß es 1 ml Endlösung ergibt. Der pH dieser Lösung beträgt 5,8. Der pH wird durch genügende Beimengung von konzentrierter Hydrochlorsäure auf 3,4 reduziert. Die Lösung wird nun sterilisiert. Unbegrenzte Haltbarkeit bei Raumtemperatur (55).
2. Succinylcholin (50 mg) wird in soviel Glycerin gelöst, daß es 1 ml Endlösung ergibt. Der pH beträgt 6,2. 4 mg Bernsteinsäure werden langsam in die Lösung eingebracht. Der pH fällt auf 3,3. Die Lösung wird nun in einen Autoklav bei 121° C und unter Druck eine Stunde lang sterilisiert und dann abgefüllt. Unbegrenzte Haltbarkeit (55).

B. Imbretil

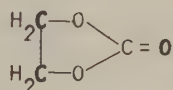
Nach der Entdeckung der relaxierenden Wirkung des Succinylcholins forschte man nach einer weiteren Substanz, deren Wirkungsdauer nicht so kurz ist, wie die des Succinylcholins. Um dies zu erreichen, mußte eine Substanz gefunden werden, die von der Cholinesterase kaum oder gar nicht beeinflusst wird. Die Ester des Carbaminoylcholins (= Carbachol),



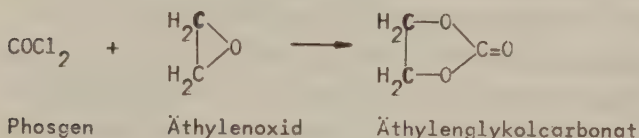
auf deren chemischen und physiologischen Eigenschaften schon Kreitmair 1932 (46) hinwies, schienen diese Aufgabe zu bewältigen. J. Cheymol und Mitarbeiter (22) und Hans Klupp und Mitarbeiter (45) syntheti-

sierten 1953 unabhängig voneinander eine Reihe von Biscarbaminoylverbindungen und untersuchten sie pharmakologisch. Dabei erwies sich das Hexamethylen-biscarbaminoylcholin als die wirksamste Substanz.

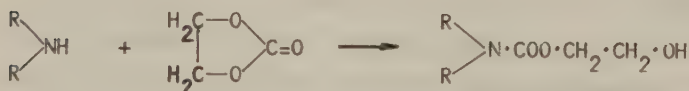
Ausgangssubstanz für das Imbretil ist das Äthylenglykolcarbonat:



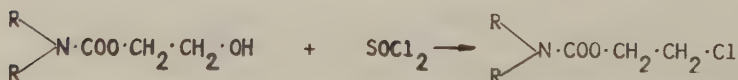
Diese Substanz ist sehr leicht und in etwa 80 %iger Ausbeute aus Phosgen und Äthylenglykol bei erhöhter Temperatur herstellbar. Sie wurde erstmals 1887 durch J. Nemirowsky synthetisiert (53, 71).



Bei der Reaktion von Äthylenglykolcarbonat mit primären oder sekundären aliphatischen Aminen wird, unter Öffnung des cyclischen Ringes, ein β -Hydroxyäthylcarbamat gebildet:

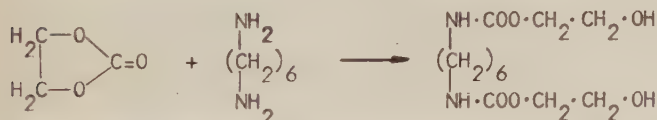


das leicht mit Hilfe von Thionylchlorid verestert werden kann:



Bei der Reaktion von Diaminen mit Äthylenglykolcarbonat öffnen sich beide cyclischen Ringe. So bilden 1,6-Diamino-hexan und Äthylenglykolcarbonat zusammen Hexamethylen-1,6-di-(carbaminsäure-2-hydroxy-äthyl). Die genaue Herstellung ist wie folgt:

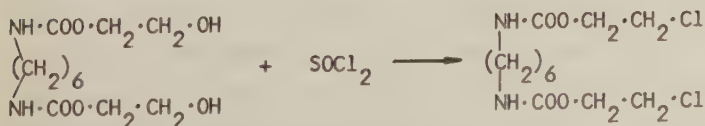
Glykolcarbonat (8,8 g; 0,1 mol/g), das von außen durch ein Eisbad gekühlt wird, wird langsam mit einer 70 %igen 1,6-Diaminohexan-lösung (8,7 g; 0,05 mol/g) zusammengeschüttet. Während dieser Zeit soll das Gemisch eine Temperatur von 8°-10° C. einhalten und anschließend 2 Stunden im Eisbad belassen werden. Nach einer Stunde beginnt die Flüssigkeit starr zu werden und wird nun bei Zimmertemperatur für 3 Tage gelagert. Es bildet sich eine weiße Substanz, die in Wasser (60 ml) gelöst wird, dann getrocknet und danach noch zweimal mit Wasser (10 ml) gewaschen wird. Dann wird im Vakuum getrocknet und über Schwefelsäure konzentriert.



Äthylengly-	1,6-Diamino-	Hexamethylen-1,6-di-(carb-
kolcarbonat	hexan	aminsäure-2-hydroxyäthyl)

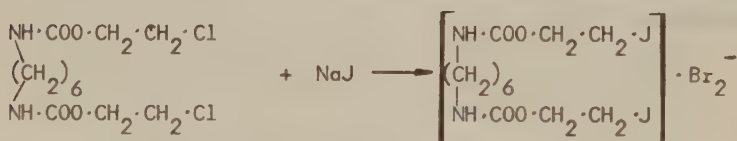
Nun erfolgt die Überführung in das Chlorid:

In einem 100 ml großen Destillierkolben, der Hexamethylen-1,6-di-(carbaminsäure-2-hydroxyäthylester) (9,75 g; 0,033 mol/g) enthält und in einem Eisbad steht, wird langsam Thionylchlorid (16 g; 0,13 mol/g) hineingegossen, je zweimal die theoretische Menge. Dabei soll die Temperatur des Gemisches nicht über 10°-15° C hinausgehen. Die Substanz bleibt zwei Stunden lang im Eisbad und dann ca. 12 Stunden lang bei Zimmertemperatur liegen. Der Überschuß Thionylchlorid wird durch Vakuumdestillation entfernt und der feste Rückstand durch Benzen rekristallisiert. Dabei entsteht Hexamethylen-1,6-di-(carbaminsäure-2-chloräthyl):



Die Umwandlung in das Jodid oder Bromid geschieht wie folgt:

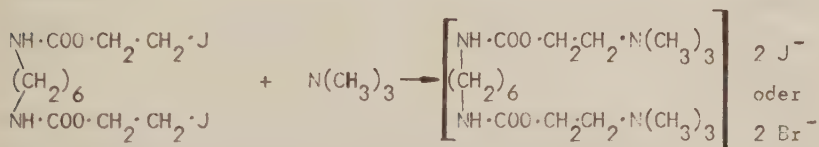
Hexamethylen-1,6-di-(carbaminsäure-2-chloräthyl) (11 g; 0,033 mol/g), das in kaltem Aceton gelöst ist (C_3H_6O , 150 ml), wird Natriumjodid (50 g; 0,33 mol/g) zugesetzt. Diese Lösung wird 24 Stunden lang im Rückflußkühler erwärmt. Nun wird das Aceton abdestilliert und der feste Rückstand in Wasser aufgelöst. Das Dijodid (oder Dibromid), das in Wasser unlöslich ist, wird an der Luft getrocknet, zweimal in Wasser gewaschen und dann aus Alkohol rekristallisiert. Es entsteht ein weißes kristallisiertes Pulver (13,1 g). Analog dazu entsteht das Bromid, d.h. statt NaJ muß NaBr zugefügt werden.



Nun erst wird, nach Zugabe von Trimethylamin, das quarternäre Ammoniumsalz gewonnen:

In einer Röhre aus dickem Glas, die von außen gekühlt wird, ist Hexamethylen-1,6-di-(carbaminsäure-2-jodäthyl) (12,8 g; 0,025 mol/g) oder -bromäthyl, in Aceton (150 ml) gelöst. Dazu wird Trimethylamin hinzugegeben, je zweimal die theoretisch nötige Menge. Die Röhre wird nun luftdicht verschlossen und in einem Heißwasserbad auf 80°C erhitzt: das Dijodid-Derivat vermischt sich nun mit dem Aceton. Es bleibt für 4 - 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das quarternäre Ammoniumsalz setzt sich sofort in einer öligen Form ab, die sich nach 36 Stunden in eine amorphe weisse Masse umwandelt. Diese Fällung ist nach 4 Tagen beendet. Nach Öffnung der Röhre wird die weiße Fällung aus der Acetonlösung herausgetrocknet. Der verbleibende Rest, der sehr stark an der Rohrwand haftet, wird in kochendem Methylalkohol (= CH_3OH , Methanol) aufgelöst, an der Luft getrocknet und dann wieder in einer Methanollösung aufgelöst. Diese Substanz wird zum Kochen gebracht und warm filtriert. Das Filtrat wird mit einer großen Menge Äthylacetat (= Essigäther) behandelt, wobei sich das quarternäre Ammoniumsalz niederschlägt. Die zuerst ölige Zusammensetzung wird durch Reiben mit

einem Glasstab an der Behälterwand nach und nach fester. Nach Trocknung und mehreren Waschungen mit Äthylacetat erhält man eine weiße amorphe Substanz von Hexamethylen-1,6-biscarbaminoylcholin-dijodid (13,1 g; 82 %ige Ausbeute). Analog dazu entsteht das Dibromid (Imbretil) (59).



Das von den Österreichischen Stickstoffwerken, Linz, seit 1954 in den Handel gebrachte 'IMBRETIL' ist ein Hexamethylen-bis-carbaminoylcholinbromid. Imbretil wird in unverändertem Zustand von der Niere ausgeschieden, da es keiner fermentativen Aufspaltung durch die Cholinesterasen unterliegt. Dies begründet auch die lange Wirkungsdauer der Substanz (54). Um jedoch eine unerwünschte Kumulierung zu vermeiden, wird Imbretil praktisch nur bei langdauernder Respiratorbehandlung verwendet (37).

IV. Einige chemische Erklärungen

Alkylgruppe

Methyl-, Propyl-, Äthyl- oder Butylgruppen

Allylgruppe

Bezeichnung für die Atomgruppierung $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$

Anthrachinon

ist ein wichtiges Ausgangsprodukt für die meisten Teerfarbstoffe; entsteht durch Oxydation von Anthracen mit Chromsäure oder Salpetersäure.

Anthrachinonsulfonsäuren

entstehen, wenn Anthrachinon mit rauchender Schwefelsäure auf 160°C erhitzt wird; Zwischenprodukt bei der Farbstoffsynthese.

chromatographische Adsorption

ist ein Verfahren zur Trennung von Substanzen. Die Substanzlösungen läßt man langsam durch poröse oder gepulverte Medien laufen. Zur besseren Trennung werden evtl. nachträglich bestimmte Lösungsmittel angewandt. Die Substanzen sollen verschieden stark adsorbiert werden oder durch Ionenaustausch, bzw. andere chemische Reaktionen verschieden stark gebunden werden. Dabei entstehen in der Lösungssäule unterschiedlich stark angefärbte Zonen, in denen sich die Substanzen von oben herab in sinkenden Konzentrationen abgesetzt haben.

digerieren

ist eine Sonderform von Extrahieren. Man läßt in einem Behälter (Digester) eine Flüssigkeit auf einen festen Stoff bei erhöhter, meist konstanter Temperatur einwirken, der Digester ist ein Bad (Digestorium) eingetaucht. Auch das innige Vermischen einer festen Substanz mit einer Flüssigkeit wird als digerieren bezeichnet, unabhängig davon, ob dabei vollständige oder unvollständige Auflösung erfolgt.

Dioxan

= Diäthylendioxid; entsteht, wenn Glykol mit etwas Schwefelsäure wird; dient als Lösungsmittel für organische oder anorganische Stoffe

einengen = gradieren = konzentrieren

ist eine Erhöhung der Konzentration einer Lösung durch teilweise Verdampfung oder Verdunstung des Lösungsmittels. Wird das Lösungsmittel dagegen durch Erhitzen vollständig entfernt, so hat man "bis zur Trockne" eingedampft.

Eisessig

98-100 %ige Essigsäure, $\text{CH}_3\text{-COOH}$

Ionenaustauscher

sind meist organische oder anorganische Festkörper, in die zahlreiche Ionenbildende Gruppen eingebaut sind, deren locker gebundene "Gegenionen" gegen andere, in der umgebenden Flüssigkeit gelöste und gleichsinnig geladene Ionen, ausgetauscht werden können.

Amberlite IRA-400 ist z.B. ein Kunstharz-Ionenaustauscher.

Mutterlauge

ist die Bezeichnung für die nach der Kristallisation einer chemischen Verbindung aus der Lösung zurückbleibende Flüssigkeit.

nutschen

ist ein Filtration unter vermindertem Druck: beim Absaugen wird unter dem Filter in einer Saugflasche mit Hilfe einer angeschlossenen Pumpe (z.B. Wasserstrahlpumpe) ein luftverdünnter Raum geschaffen, so daß die zu filtrierende Flüssigkeit infolge des Überdrucks der äußeren Luft rasch durch den Filter gepresst wird.

quartäre = quarternäre Verbindung

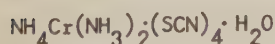
ist die allgemeine Bezeichnung für Verbindungen die aus 4 verschiedenen Elementen bestehen.

Reineckate

sind Niederschläge, die entstehen, wenn man gelöste Amine, Alkaloide quartäre Ammoniumsalze usw. mit einer Lösung von Reinecke-Salz vereinigt.

Reinecke-Salz

Tetra-thiocyanato-diamminchrom(III)-saures Ammonium,



Es entsteht durch Zusammenschmelzen von Ammoniumrhodanid und Ammoniumdichromat.

Rückflußkühler

wird benutzt, wenn eine reine Lösung oder Flüssigkeit längere Zeit bei Siedetemperatur gehalten werden muß, um Verluste des Lösungsmittels oder der Flüssigkeit zu vermeiden.

V. SCHLUßFOLGERUNG

Die Herstellung der gängigsten Muskelrelaxantien konnte von mir anhand von Patenten und anderen Beschreibungen angegeben werden. Leider ist es mir bei Curare nicht gelungen, von den pharmazeutischen Firmen genaue Bezugsquellen zu erfahren, da diese ihnen anscheinend selbst unbekannt sind. Soweit ich jedoch in Erfahrung bringen konnte, entstammt die Curare-Rohsubstanz von einem einzigen Produzenten in Südamerika, die Extrakte von Kleinhändlern und diese wiederum von den Indionern geliefert bekommen. Dieser Produzent sendet das kristallisierte Curare an die pharmazeutischen Firmen, die nun nur noch diese schon standardisierte Masse versenden und denen damit einzig und allein die "Verpackerrolle" zufällt. Da diese Firmen naheliegenderweise eine ihnen der Herkunft nach unbekannte Substanz verarbeiten, sind vielleicht darauf einige unerklärliche Anästhesie-Zwischenfälle mit Curare zurückzuführen. Schon aus diesem Grunde dürfte eine Benutzung der vollsynthetisierten Relaxantien wesentlich vorteilhafter sein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Geschichte, Physiologie und chemische Herstellung einiger Muskelrelaxantien berichtet. Von diesen ist Curare das älteste und einzige nichtsynthetische Mittel. Die Gewinnung seiner Rohsubstanz aus Strychnos- und Chondodendron-Pflanzen ist seit Jahrhunderten bis heute gleich geblieben. Seine Reindarstellung und Standardisierung war in langer und mühevoller Arbeit H. Wieland gelungen. Aus vielerlei Gründen (mangelnde Rohsubstanz, starke Nebenwirkungen) ist Curare heute von anderen Muskelrelaxantien verdrängt worden.

Alloferin ist ein synthetisch gewonnenes Derivat von C-Toxiferin-I, einem im Calebassencurare enthaltenen Alkaloid. Es ist weitgehend frei von Nebenwirkungen. Alloferin ist seit 1965 im Gebrauch.

Flaxedil, ein weiteres depolarisationsverhinderndes Muskelrelaxans, besitzt 3 Ammoniumgruppen, die um einen Benzolring gelagert sind. Pyrogallol und Diäthylaminoäthylchlorid sind die Ausgangssubstanzen für seine Herstellung. Flaxedil ist heute nicht mehr im klinischen Gebrauch.

Pancuroniumbromid ist das jüngste der Muskelrelaxantien. Es wurde 1967 entwickelt und entstammt der Steroidforschung. Es hat von allen Muskelrelaxantien die geringsten Nebenwirkungen. Die Vertreter der depolarisierenden Muskelrelaxantien sind Succinylcholin und Imbretil. Succinylcholin ist schon seit 1900 bekannt, doch wurde seine muskelrelaxierende Wirkung erst 1949 bekannt. Zur Herstellung gibt es mehrere Synthesewege, die bis heute stark verbessert worden sind.

Imbretil, ein Ester des Carbachols, ist aus Äthylenglykolcarbonat und Diamino-hexan herstellbar. Es kann nicht durch die Cholinesterase gespalten und damit abgebaut werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. d'ACUNA
Relation de la rivière des Amazonas.
Trad. par Gombreville, Paris (1862)
2. ANET, F.A.L. & Sir R. ROBINSON:
Preparation of the Wieland-Gumlich-Aldehyd.
J. chem. Soc. (1955) 2260-2261
3. ANET, F.A.L. & Sir R. ROBINSON:
Alkaloids of Australian Strychnos Species.
J. chem. Soc. (1955) 2253
4. d'ANGHERIA, P. MARTYR:
De orbe novo Decades
Ed. Antonius Nebissensis (1516)
5. ASTA-Werke AG., Brackwede (Westf.):
Succinyl-ASTA
Werbungsschrift
6. BENNETT, A.E.:
Preventing traumatic complications in convulsive shock therapy
by curare.
J.A.M.A. 114, (1940), 322
7. BERNARD, C.:
Action de curare et de la nicotine sur le système nerveux et
sur le système musculaire.
C.R. Soc. Biol. (Frankr.), 2, (1851), 195
8. BERNAUER, K., BERLAGE, F., von PHILIPSBORN, W., Schmid, H.,
KARRER, P.:
Über die Konstitution der Calebassen-Alkaloide C-Dihydrotoxiferin
und C-Toxiferin-I und des Alkaloids Caracurin-V aus Strychnos
toxifera. Synthetische Versuche mit dem Wieland-Gumlich-Aldehyd
als Ausgangsstoff.
36. Mitteilung Über Calebassenalkaloide
Helv. chim. Acta 41, (1958), 2293-2308

9. BERNAUER, K., PAVANARAM, von PHILIPSBORN, W., Schmid, H.
KARRER, P.:
Identifizierung von Caracurin-VII mit dem Wieland-Gumlich-Aldehyd.
33. Mitteilung Über Calebassenalkaloide
Helv. chim. Acta 41, (1958), 1405-1407
10. BERNAUER, K., KARRER, P., SCHMID, H., Fa. Hoffmann-LaRoche, Basel:
Verfahren zur Herstellung von Nor-dihydro-toxiferin, von seinen
Salzen mit Säuren und von seinen in 3- und/oder 3'-Stellung quar-
ternisierten Derivaten.
Deutsches Patent Nr. 1164420 vom 16. Jan. 1960
11. BOEHM, R.:
Curare und Curarealkaloide.
Hefters Handbuch der experim. Pharmakologie II, 1 (1920), 179-243
12. BOEHM, R.:
Das Südamerikanische Pfeilgift Curare in chemischer und
pharmakologischer Beziehung, I. + II. Teil.
Abhandl. kgl. sächs. Gesellsch. Wissensch., 22, (1895), 199-238
24, (1897), 1- 52
13. BOVET, D., COURVOISIER, S., DUCROT, R., HORCLOIS, R.:
Propriétés curarisantes du di-iodométhylate de bis(diméthyl-
amino-2'-phénoxy)-1,5-pentane.
Comptes rendus Acad. Sci., 224, (1947), 1733
14. BOVET, D., DEPIERRE, F., deLESTRANGE, Y.:
Propriétés curarisantes des éthers phénoliques à fonctions
ammonium quaternaires.
C.R. hebdom. Séances Acad. Sci., 225, (1947), 74
15. BOVET, D., DEPIERRE, F., COURVOISIER, S., deLESTRANGE, J.:
Recherches sur les poisons curarisantes de synthèse: éthers
phénoliques à fonctions ammonium quaternaires.
Arch. internat. pharmacodyn., 86, (1949), 172

16. BOVET, D., FUSCO, R., PALAZZO, G., CHIAVARELLI, S.:
Ricerche sui curari di sintesi, Nota II.
Diesteri alifatici di trialchiletanolammino.
Gazetta chimica italiana, 79, (1949), 129-141
17. BRODIE:
Experiments and observations on the different modes in which
death is produced by certain vegetable poisons.
Phil. Trans. B. (Engl.), I, (1811), 178
18. BRÜCKE, F., KLUPP, H., KRAUPP, O.:
Pharmakologische Eigenschaften des Hexamethylenbiscarbaminoyl-
cholins (IMBRETIL) und anderer verwandter Polymethylenbiscarbaminoyl-
choline.
Wiener klin. Wochenschrift, 66, (1954), Nr. 15, 260
19. BUCKETT, W.R., HEWETT, C.L., SAVAGE, D.S.:
Potential steroidal neuromuscular blocking agents.
Vortrag bei 3rd Internat. Meeting Chimique therapeut.,
5. - 7. Juli 1967 in Paris
20. BUCKETT, W.R., HEWETT, C.L., SAVAGE, D.S., ORGANON Lab..Ltd. Scotl.:
Potent steroidal neuromuscular blocking agents.
Chim. ther., 3, (1967), 186
21. BUCKETT, W.R.;
The pharmacology of pancuronium bromide: a new non-depolarizing
neuromuscular blocking agent.
Brit. Journ. of. Med. Science Vol. 1, No. 12, (1968) 565
22. CHEYMOL, J.:
Curarisants de synthèse dérivés de la carbaminoylcholine.
Bull. Acad. nat. Méd. (Paris), 138, (1953), 83
23. DELABY, R., CHABRIER, P., NAJER, H.:
Synthèse de quelques diiodures de bis-(carbamoylecholine)
doués d'activité curarisante.
Bull. Soc. chim. France, (1955), 1616

24. DICK, W., DROH, R.:
Pancuroniumbromid.
Der Anästhesist, 19. Band, 5. Heft, Mai 1970, 173
25. DROST, R., BÖHMERT, F., HENSCHER, W.F.:
Klinische Beobachtungen mit Diallyl-nor-toxiferin.
Anästhesist 15, (1966), 79-81
26. DUCKE, A.:
The Genus Strychnos in Brazil.
Boletim Técnico do Instituto Agronomico do Norte, No. 30 (1955)
27. DUTCHER, J.:
Alkaloids in Chondodendron tomentosum.
Annals of the N.Y. Acad. of Science, Vol, 54, Art. 3, 326-335
28. EHRHART, G., RUSCHIG, H.:
Arzneimittel Bd. 1 und 2
Verlag Chemie GmbH, Weinheim, (1968)
29. ENGLER, A.:
Syllabus der Pflanzenfamilien.
Verlag Gebr. Bornträger, Berlin-Nikolassee (1964)
30. FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.:
Lehrbuch der Anästhesiologie. Die Muskelrelaxantien.
Springer-Verlag, Berlin (1955)
31. FÜRST, A., BOLLER, A., ELS, H.:
Vom Pfeilgift zum Pharmakon.
Alloferin, Hoffmann-LaRoche, 29-35
32. FUSCO und Mitarbeiter
Gazetta chim. ital., 79, (1949), 140
33. GLICK:
Some additional observations on the specificity of cholinesterase.
J. biol. Chem., 137, (1931), 357
34. GRIFFITH, H.R., JOHNSON, G.E.:
The use of curare in general anaesthesia.
Anaesthesiology (USA), 3, (1942), 418-420

35. Fa. HOFFMANN-LAROCHE, Basel:
Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Carbazolreihe.
Deutsches Patent Nr. 1445886 vom 16. Jan. 1964
36. Fa. HOFFMANN-LAROCHE, Basel:
Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Carbazolreihe.
Deutsches Patent Nr. 1445887 vom 16. Jan. 1964
37. HOLZER, H., WALTNER, H., WOLLOMITZER, E.:
Klinische Erprobung eines neuen Muskelrelaxans.
Wiener med. Wochenschrift, 104, (1954), Nr. 30/31, 637
38. HÜGIN, W.:
Die Bedeutung der Muskelrelaxantien für die Chirurgie und die Stellung des neuen Relaxans "ALLOFERIN" Roche.
Alloferin, Fa. Hoffmann-LaRoche, 9-11
39. von HUMBOLDT, A.:
Reise in die Aequinoctial-Gegenden des neuen Kontinents.
Anästhesist 16, 87
40. HUNT, R., TAVEAU, R.:
On the physiological action of certain choline derivates and new methods for detecting choline.
Brit. Med. Journ., 2 (1906), 1788
41. HUNT, R., TAVEAU, R.:
The effect of a number of derivatives of choline and analogous compounds on the blood pressure.
Hygienic Laboratory of Public Health an Marine-Hospital Service of the U.S., Bulletin No. 73, March 1911
Washington, Government Printing Office 1911
42. KARRER, P.:
Geschichte der Curareforschung.
Curare.Symposium der schweizer Akademie der med. Wiss.
24/25. Juni 1966 in Zurich.

43. KARRER, P., SCHMID, H.:
Über Curare-Alkaloide aus Calebassen. 1.Mitt.
Helv. chim. Acta XXIX, VII, (1946), 1853-1870
44. KING, H.:
Curarealkaloids I. Tubocurarine
J. chem. Soc., 57, (1935), 1381-1389
45. KLUPP, H., KRAUPP, O., STROMANN, H., STUMPF, Ch.;
Über die pharmakologischen Eigenschaften einiger Polymethylen-Dicarbaminsäure-Bischolinester.
Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie, XCVL, No. 2 (1953)
46. KREITMAIR, H.:
Arch. exper. Pathologie, 164, (1932), 346
47. LAEWEN, A.:
Experimentelle Untersuchung über die Möglichkeit den Tetanus mit Curarin zu behandeln.
Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 16, (1906), 802
48. LAEWEN, A.:
entnommen aus Killian, H.: "40 Jahre Narkoseforschung".
Verlag der deutschen Hochschullehrer-Zeitung, Tübingen (1964), 228
49. LEUCHS, H., STEINBORN, K.:
Über Umwandlungen des Chlorstrychnins und seiner Dihydroverbindung.
Chem. Ber., 71, (1938), 1577
50. LEWIS, J., MARTIN-SMITH, M., MUIR, T.C., ROSS, H.H.:
Steroidal monoquarternary ammonium salts with non-depolarizing neuromuscular blocking activity.
J. Pharm. Pharmac., 19, (1967), 502
51. MAY & BAKER Ltd., Südafrika:
Androstane derivatives.
Brit. Patent 1 003 681 vom 9. März 1962

52. de MELLO FILHO, L.E.:
Les Chondodendron.
Museu Nacional, Rio de Janeiro
53. NEMIROWSKY, J.:
Über die Einleitung von Chlorkohlenoxyd auf Äthylenglykol.
J. prakt. Chem., 28, (1883), 439
54. ÖSTERR. STICKSTOFFWERKE AG, Linz,
Verfahren zur Herstellung von Dicarbonsäure-bis-cholinestern
und ihren Derivaten.
Österr. Patent. Nr. 171 411 vom 15. Nov. 1951
55. OLIN MATHIESON CHEMICAL Corp., N.Y., USA
NUMEROF, P., RIFFKIN, C., GOLDBERG, M.:
Pharmaceutical preparations containing choline ester salts.
Brit. Patent 1 005 342 vom 22. Sept. 1965
56. ORGANON Labs., Ltd., Newhouse, Scotland:
β-Amino-Steroids.
Brit. Patent 1 039 441 vom 9. Feb. 1962
57. ORGANON GmbH, München, med. wiss. Abtl.:
Pancuronium Organon, Muskelrelaxans.
Werbungsschrift
58. PATON, W.D.M., and ZAIMIS:
The pharmacology of decamethonium.
Brit. J. Pharmacol., 4, (1949), 381
59. von PHILIPSBORN, W., BERNAUER, K., SCHMID, H., KARRER, P.:
Die Struktur des Fluorocuramins.
39. Mitteilung über Calebassenalkaloide.
Helv. chim. Acta, 42, (1959), 461.
60. PIGAFETTA, A.:
Il viaggio fatto dagli spagnuoli atorn al mondo.
Venedig 1536
61. RALEIGH, Sir Walter:
The discovery of the Empire of Guiana.
Herausgegeben von Schomburgk 1596.

62. REIN, H., SCHNEIDER, M.:
Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag, Berlin, 1966
63. RHONE-POULENC, Paris:
New halogen derivates of polyphenol ethers and a process for
their preparation and use.
Brit. Patent 742 696 vom 30. Nov. 1955
64. RHONE-POULENC, Paris:
Verfahren zur Herstellung quartärer Ammoniumsalze von Amino-
äthern von Di- oder Triphenolen.
Deutsches Patent 817 756 vom 18. Okt. 1951.
65. RÖMPP, H.:
Chemie Lexikon, Bd. IV
Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart, 1966
66. SKITA, A. MEYER, W.A.:
Über die Hydrierung von Aldehyden und Ketonen sowie von aromatischen
und heterocyclischen Stoffen in kolloidalen Lösungen.
Ber. dtsh. chem. Ges., 45, (1912), 3592
67. TAMMELIN, L.E.:
Succinylcholine Jodide (Celocurin). A synthetic drug with
a curare-like effect.
Acta chem. Scand., 7, (1953), 185
68. TRIMETHYLAMIN:
Org. Synth. Coll. Vol. I, 528
69. ULLMANN'S Enzyklopädie der techn. Chemie Bd. III
70. ULLMANN'S Enzyklopädie der techn. Chemie Bd. VIII, 648
71. ULLMANN'S Enzyklopädie der techn. Chemie Bd. IX, 776
72. ULLMANN'S Enzyklopädie der techn. Chemie Bd. XIII, 315
73. ULLMANN'S Enzyklopädie der techn. Chemie Bd. XIV, 489
74. WATERTON, Ch.:
Wanderings in South America.
Nelson an Sons, London 1825

75. WIELAND, H., KONZ, W., SODERHOFF, R.:
Über das Curarin aus Calbassencurare.
J. Liebigs Ann. Chem., 527, (1937), 160
76. WIELAND, H., PISTOR, H.J.:
Über das Curarin aus Calebassencurare. II.
J. Liebigs Ann. Chem., 536, (1938), 68
77. WIELAND, H., PISTOR, H.J., BÄHR, K.:
Über die Alkaloide aus Calebassencurare. III.
J. Liebigs Ann. Chem., 547, (1941), 140
78. WIELAND, H., BÄHR, K., WITKOP, B.:
Über Alkaloide aus Calebassencurare, IV.
J. Liebigs Ann. Chem., 547, (1941), 156
79. WIELAND, H., PISTOR, H.J., BÄHR, K.:
Über die Alkaloide aus Calebassencurare. V.
J. Liebigs Ann. Chem. 558, (1947), 144
80. WIELAND, H., GÜMLICH, W.:
Über einige neue Reaktionen der Strychnos-Alkaloide. XI.
J. Liebigs Ann. Chem., 494, 191
81. WIELAND, H., KAZIRO, K.:
Abbauversuche von Isonitrosostrychnin aus.
Über Strychnos-Alkaloide. XIII.
J. Liebigs Ann. Chem., 506, 60
82. WIELAND, H., KONZ, W.:
C.H. BOEHRINGER SOHN, Nieder-Ingelheim:
Verfahren zur Herstellung des wirksamen Bestandteils des Calebassencurare in kristalliner, reiner Form.
Deutsches Patent Nr. 665 511 vom 8. Sept. 1938
83. WIELAND, H., PISTOR, H.J.:
C.H. BOEHRINGER SOHN, Nieder-Ingelheim:
Verfahren zur Darstellung der wirksamen Bestandteile des Calebassencurare.
Deutsches Patent Nr. 695 066 vom 18. Juni 1940

84. WIELAND, H., BÄHR, H.:

C.H. BOEHRINGER SOHN, Nieder-Ingelheim:

Verfahren zur Gewinnung von Toxiferin-I und -II aus der Rinde von *Strychnos toxifera*.

Deutsches Patent Nr. 761 043 vom 10. Mai 1941

85. WOODWARD, R.B.:

Biogenesis of the strychnos alkaloids.

Nature, 163, (Engl.), (1948), 155

86. WOODWARD, R.B., CAVA, M.P., OLLIS, W.D., HUNGER, A., DÄNIKER, H.U., SCHENKER, K.:

The total synthesis of strychnine.

Tetrahedon (Engl.), 19, (1963), 247

87. WUNDERLICH, H., Dresden:

Verfahren zur Herstellung von quaternären Salzen basischer

Ester von aliphatischen Dicarbonsäuren mit curareähnlicher Wirkung.

Deutsches Patent (DDR), Nr. 11 654 vom 2. Juni 1956

VIII. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

- Abb. 1 zweidimensionales Papierchromatogramm von 1 mg gereinigter Chloride aus Calebassencurare
- Abb. 2 Strukturformel von d-Tubocurarinchlorid
- Abb. 3 Titelseite von "De orbe novo Decades". P.M. d'Angheria
- Abb. 4 geographische Verteilung der Chondodendron-Arten und Strychnos in Südamerika
- Abb. 5 Exemplar einer Strychnos hirsuta
- Abb. 6 Curare-Topf brasilianischen Ursprungs
- Abb. 7 Curare-Topf der Pebas-Indianer
- Abb. 8 Verschlussene Curare-Kalebasse
- Abb. 9 Verteilung der Strychnos-Arten auf der Welt
- Abb. 10 Strukturformel von Pancuroniumbromid

Herrn Dr. R. Droh, Chefarzt der Abteilung für Anästhesie in Osnabrück, danke ich für die Überlassung des Themas, seinen stets freundlichen Rat und die wertvollen Hinweise, die er mir zu meiner Arbeit gab.

LEBENS LAUF

Am 4. März 1944 wurde ich als zweites Kind des Zahnarztes Dr. Franz Brake und seiner Ehefrau Gertrud Brake, geb. Terwyen, in Osterath/Krefeld geboren.

1946 verzogen wir nach Sinzig/Rheinland-Pfalz, wo ich von 1950 bis 1955 die Volksschule besuchte. Anschließend absolvierte ich das Staatliche Neusprachliche Gymnasium in Ahrweiler.

Nach der dort bestandenen Reifeprüfung im Jahre 1965 begann ich sofort im Sommersemester 1965 mein Studium der Zahnheilkunde an der Universität in Bonn. Zum Sommersemester 1966 wechselte ich zur Universität in Mainz, an der ich 1968 die zahnärztliche Vorprüfung und am 5. Juli 1971 die zahnärztliche Prüfung mit dem Gesamtergebnis "gut" bestand.

